

Synthese macrocyclischer Naturstoffe durch Ringerweiterungsreaktionen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde
vorgelegt der
Philosophischen Fakultät II
der Universität Zürich

von

STEFAN ADOLF BIENZ
von Wolhusen (LU) und Luzern

Begutachtet von Herrn Prof. Dr. M. Hesse

Zürich 1987

Zentralstelle der Studentenschaft



Synthese macrocyclischer Naturstoffe durch Ringerweiterungsreaktionen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde

vorgelegt der

Philosophischen Fakultät II

der Universität Zürich

von

STEFAN ADOLF BIENZ

von Wolhusen (LU) und Luzern

Begutachtet von Herrn Prof. Dr. M. Hesse

Zürich 1987

Zentralstelle der Studentenschaft



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507228_0018

Herr segne das Werk unserer Hände

Psalm 89,17

Für Gabi in Dankbarkeit

Meinem geschätzten Lehrer

Herrn Prof. Dr. M. Hesse

unter dessen Leitung die vorliegende Dissertation entstanden ist,
danke ich herzlich für sein stetes Interesse, seine vielen hilfreichen
Anregungen und für die grossen Freiheiten, die er mir während dieser
Arbeit zugestanden hat.

A Theoretischer Teil 1

I. Einführung 1

1. Macrocyclische Verbindungen 1

2. Zielsetzung 2

3. Aufbau der Dissertation 2

4. Ringerweiterungsreaktionen an 2-Nitroketon-Derivaten 3

4.1. Allgemeines Reaktionsprinzip 3

4.2. Die ZIP-Reaktion 5

4.2.1. Definition 5

4.2.2. [n+a]-O-ZIP-Reaktionen 6

4.2.2. [n+a]-N-ZIP-Reaktionen 7

4.2.2. [n+a]-C-ZIP-Reaktionen 8

4.3. Ringerweiterungen via Bicyclen 9

II. Synthese macrocyclischer Lactam-Alkaloide 11

1. Allgemeines 11

1.1. Einleitung 11

1.2. Spermidin-Alkaloide aus *Oncinotis*-Pflanzen 11

1.2.1. Oncinotine 11

1.2.2. Inandenine 12

1.2.3. Pharmakologische Eigenschaften 13

1.2.4. Biogenetische Ueberlegungen 13

1.2.5. Bekannte Synthesen 14

1.2.5. Bekannte Synthesen	14
2. Eigene Arbeiten	16
2.1. Syntheseziel	16
2.2. Retrosynthetische Betrachtungen	16
2.3. [n+5]-N-ZIP-Reaktion	18
2.3.1. Synthese der ZIP-Vorläufer	18
2.3.2. Umlagerungsversuche	20
2.4. Synthese von Inandenin-10-ol, Inandenin-10-on und Oncinotin	22
2.4.1. Synthese des Spermidinteils	22
2.4.2. Synthese der Inandenine	23
2.4.3. Synthese von Oncinotin	30
2.4.4. Identifizierung der Syntheseprodukte	34
III. Synthese α,β -ungesättigter γ -Oxolactone	38
1. Allgemeines	38
1.1. Einleitung	38
1.2. Natürlich vorkommende α,β -ungesättigte γ -Oxolactone	39
1.2.1. 10-gliedrige Lactone	39
1.2.2. 12-gliedrige Lactone	40
1.2.3. 16-gliedrige Lactone	41
1.3. Bekannte Synthesen des Antibiotikums A 26771 B	42
1.3.1. Enantioselektive Synthese	42
1.3.2. Synthesen des Racemates	43
2. Eigene Arbeiten	46
2.1. Syntheseziel	46
2.2. Retrosynthetische Betrachtungen	47
2.2.1. Retrosynthese I	47

2.2.3. Retrosynthese III	50
2.3. [n+2]-C-ZIP-Reaktion	52
2.3.1. Synthese der ZIP-Vorläufer	52
2.3.2. Umlagerungsversuche	58
2.4. [n+2]-Ringerweiterung via Bicyclen	61
2.4.1. Formale Synthese des Antibiotikums A 26771 B	62
2.4.2. Synthese von Exalton® und Muscon	70
2.4.3. Aussicht	75
IV. Untersuchungen zur [n+3]-C-ZIP-Reaktion	77
1. Eigene Arbeiten	77
1.1. Einleitung	77
1.2. Ringerweiterung durch [n+3]-C-ZIP-Reaktion	78
1.2.1. Synthese der ZIP-Vorläufer	78
1.2.2. Umlagerungsversuche	78
1.3. Synthese von Exalton® und Muscon	81
V. Zusammenfassung	84

B Experimenteller Teil

86

I. Allgemeine Bemerkungen	86
II. Synthese macrocyclischer Lactam-Alkaloide	89
1. [n+5]-N-ZIP-Reaktion	89
1.1. ZIP-Vorläufer 55 und 58	89
1.2. Ringerweiterungsreaktion	91
2. Synthese von Inandenin-10-ol, Inandenin-10-on und Oncinotin	91
2.1. Spermidinteil 68	91
2.2. [n+3]-C-ZIP-Nebenprodukt 71 und Inandenin-Vorläufer 74 und 80	93
2.3. Inandenine 31 und 39	99
2.4. Inandenin- und Inandenin-Vorläufer-Derivate 78 , 79 und 81	100
2.5. Oxolactam 84	103
2.6. Vorversuche zu Oncinotin (28)	104
III. Synthese α,β -ungesättigter γ -Oxolactone	107
1. [n+2]-C-ZIP-Reaktion	107
1.1. α -Nitro- α' -methylketone 115a-c	107
1.2. ZIP-Vorläufer 118a-c	114
1.3. Ringerweiterungsreaktion	116
2. [n+2]-Ringerweiterung via Bicyclus	118
2.1. Synthese der α,β -ungesättigten γ -Oxolactone 105c,d	118

2.2. Synthese von Exalton® (132d), Muscon (133d) und ihren Homologen 132c und 133c	133
IV. Untersuchungen zur [n+3]-C-ZIP-Reaktion	143
1. [n+3]-C-ZIP-Reaktion	143
1.1. ZIP-Vorläufer 163b,c	143
1.2. Ringerweiterungsreaktion	145
1.3. Synthese von Exalton® (132d) und Muscon (133d)	149
 C Literaturverzeichnis	 154
 Dank	 162
Lebenslauf	163

A Theoretischer Teil

I. Einführung

1. Macrocyclische Verbindungen

Unter macrocyclischen Verbindungen versteht man Substanzen, welche eine nicht überbrückte, ringförmige Substruktur besitzen, wobei die Zahl der Ringglieder, welches Kohlenstoff- oder Heteroatome sein können, grösser oder gleich 12 sein soll. Diese Definition wurde z.T. im Zusammenhang mit Macroliden, natürlich vorkommenden macrocyclischen Lactonen, auf Verbindungen mittlerer Ringgrösse - mit 8 bis 11 Atom-einheiten - erweitert.

Unter den natürlich vorkommenden macrocyclischen Verbindungen findet man Lactame (cyclische Peptide, Alkaloide), Lactone (Macrolide) und Ketone (z.B. Muscon), welche dank ihrer vielfältigen physiologischen Wirkungen oder spezifischen Geruchs-Eigenschaften von Interesse sind.

Zur Synthese solcher Verbindungen wurden zahlreiche Methoden entwickelt, welche in ausführlichen Uebersichtsartikeln zusammengetragen und diskutiert wurden [1]. Für die Herstellung der grossen Ringe stehen prinzipiell zwei Möglichkeiten zur Verfügung: Der grosse Ring kann entweder durch Cyclisierung eines offenkettigen Vorläufers oder durch Ringerweiterung einer cyclischen Vorstufe gebildet werden.



2. Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, mit Hilfe bekannter oder neuer Ringerweiterungsreaktionen, ausgehend von 2-Nitrocycloalkanonen **1** [2] (Schema 1), natürlich vorkommende macrocyclische Lactame, Lactone oder Ketone zu synthetisieren oder deren Synthese durch Erarbeiten eines geeigneten Synthesekonzeptes vorzubereiten.



Schema 1

3. Aufbau der Dissertation

Die vorliegende Dissertation ist in drei Teile unterteilt: In einen theoretischen Teil A, einen experimentellen Teil B und einen Teil C mit dem Literaturverzeichnis.

Der theoretische Teil A ist in fünf Hauptkapitel gegliedert:

Im Kapitel I findet sich anschliessend ein Ueberblick über bereits bekannte Ringerweiterungsreaktionen an 2-Nitrocycloalkanon-Derivaten mit der Beschreibung der allgemeinen Reaktionsprinzipien, welche den anschliessend diskutierten, eigenen Arbeiten zugrunde liegen.

In den Kapiteln II-IV werden die Synthesen macrocyclischer Lactame (II), macrocyclischer Lactone (III) und macrocyclischer Ketone (III und IV) beschrieben, wobei in jedem Kapitel ein anderer Typ von Ring-

erweiterungsreaktion angewendet wurde. Die Kapitel II und III beginnen jeweils mit einem Abschnitt "Allgemeines", worin die Zielmoleküle, ihre Eigenschaften sowie bereits bekannte Synthesen kurz besprochen werden, gefolgt von einem zweiten Abschnitt "Eigene Arbeiten", worin die Planung sowie die Durchführung der neuen Synthesen dieser Zielmoleküle beschrieben und diskutiert wird. Im Teil IV wurde auf den Abschnitt "Allgemeines" verzichtet, da dort primär eine neu entdeckte Ringerweiterungsmethode vorgestellt wird.

Im Kapitel V dieses Teils wird ein zusammenfassender Ueberblick der in dieser Arbeit erhaltenen Resultate geliefert.

Der Teil B beinhaltet alle experimentellen Details zu den im Teil A beschriebenen eigenen Arbeiten sowie die spektroskopischen Daten aller neu synthetisierten Verbindungen.

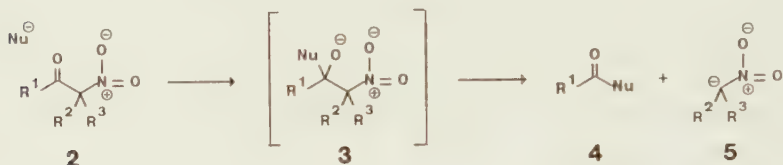
Der Teil C besteht aus einer Auflistung aller Literaturstellen, welche in den beiden vorangehenden Abschnitten zitiert werden.

4. Ringerweiterungsreaktionen an 2-Nitroketon-Derivaten

4.1. Allgemeines Reaktionsprinzip

Es ist schon länger bekannt, dass bei 2-Nitroketonen die Bindung zwischen den Kohlenstoffatomen C(1) und C(2), infolge der elektronenziehenden Eigenschaft der NO_2 -Gruppe, durch Reaktionen mit Nucleophilen leicht gebrochen werden kann [2]. Der Mechanismus dieser Reaktion wird folgendermassen erklärt: Durch Angriff eines Nucleophils (Nu^-) am Carbonyl-Kohlenstoffatom einer Verbindung des Typs **2** soll intermediär ein Anion der Art **3** gebildet werden, welches anschliessend zu den Teilen **4**

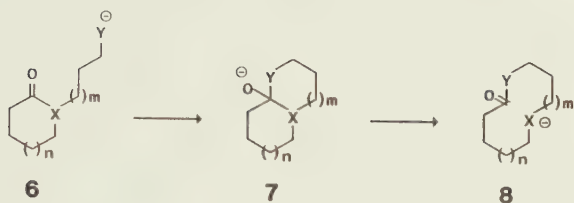
und 5 fragmentieren kann (Schema 2). Die Bildung des durch Mesomerie stabilisierten Nitronat-Anions kann dabei als "driving force" der Reaktion angesehen werden.



Schema 2

Unter Anwendung dieses Reaktionsprinzips wurde in der Folge versucht, Ringerweiterungsreaktionen - ausgehend von cyclischen 2-Nitroketon-Derivaten - durchzuführen. Als Ringerweiterungs-Vorläufer kamen dabei zwei Verbindungstypen in Frage (Schema 3): Verbindungen des Typs 6 (mit $X = \text{CNO}_2$), mit einer potentiell nucleophilen Stelle (Y^-) in der α -Seitenkette und bicyclische Verbindungen des Typs 9 ($X = \text{CNO}_2$). Die ersteren sollten durch den intramolekularen Angriff des Seitenketten-Nucleophils an der Carbonyl-Gruppe über bicyclische Zwischenstufen des Typs 7 zu ringerweiterten Verbindungen des Typs 8 führen (Ringerweiterungsprinzip I), während die Verbindungen des Typs 9 durch Angriff eines externen Nucleophils unter Oeffnung der Brücke und Bildung von Verbindungen des Typs 10 ringerweitert werden mussten (Ringerweiterungsprinzip II).

Für beide Möglichkeiten sind Beispiele bekannt, welche im folgenden näher betrachtet werden.



Ringerweiterungsprinzip I



Ringerweiterungsprinzip II

Schema 3

4.2. Die ZIP-Reaktion

4.2.1. Definition

Die ZIP-Reaktion wurde 1977 von *Kramer et al.* [3] für die Ringerweiterung von N-(Aminopolyazaalkyl)lactamen definiert, bei der ein kleiner Ring durch wiederholte Umamidierungsreaktionen unter Wanderung der Lactam-Carbonyl-Gruppe von N-Atom zu N-Atom, einem Reissverschluss gleich, zu einem grossen Ring aufgebläht wurde.

Da die Ringerweiterung eines 2-Nitroketon-Derivats nach dem oben beschriebenen Prinzip I einen ganz ähnlichen Mechanismus wie die Umamidierungsreaktion besitzt, wird hier die Definition der ZIP-Reaktion

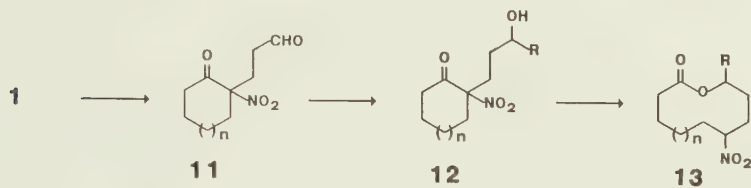
auf Ringerweiterungsreaktionen dieser Art ausgedehnt. Als ZIP-Reaktion wird im folgenden jede Reaktion bezeichnet, welche - ausgehend von einer Verbindung des Typs **6** (Schema 3) - über das Zwischenprodukt **7** zu der Verbindung des Typs **8** führt. Als Gruppen X sind dabei neben N und CNO_2 auch andere, Anionen-stabilisierende Gruppen wie z.B. OCR [4], $\text{CSO}_2(\text{C}_6\text{H}_5)$ [5], CCN [6], CNO [7], CCO_2Et [8] und $\text{CCH}_2\text{NR}_3^+$ [9] möglich; als Gruppe Y kommt jede Art von Nucleophil in Frage.

Die Art der ZIP-Reaktion wird in dieser Arbeit durch die Bezeichnung [n+a]-Y-ZIP-Reaktion charakterisiert, wobei a die Zahl der Glieder angibt, um welche der ursprüngliche Ring erweitert wird und Y die Atomsorte des angreifenden Nucleophils bezeichnet. Da die vorliegende Arbeit sich vorwiegend mit Ringerweiterungen von 2-Nitrocycloalkanonen beschäftigt, wird auf eine Spezifizierung der Gruppe X verzichtet; es handelt sich dabei stets um CNO_2 . Um Verwechslungen mit der ursprünglichen ZIP-Reaktion zu vermeiden, welche bei der Synthese der *Oncinotis*-Alkaloide auch verwendet wurde, wird diese Reaktion als Umamidierung bezeichnet.

4.2.2. [n+a]-O-ZIP-Reaktionen

Ausgehend von 2-Nitrocycloalkanonen (**1**) konnten durch *Michael*-Reaktion mit Acrylaldehyd Verbindungen des Typs **11** erhalten werden (Schema 4). Reduktion [10] oder reduktive Methylierung [11] der Aldehyd-Gruppe ergab die Alkohole des Typs **12**, welche durch Behandlung mit Base in einer [n+4]-O-ZIP-Reaktion zu Lactonen des Typs **13** führten. Nach Reduktion der CHNO_2 -Gruppe zu CH_2 konnten unter anderen die natürlich vorkommenden Lactone Phoracantholid I und Dihydrorcifeiolid in racemischer Form gewonnen werden.

Beispiele für [n+3]- und [n+5]-O-ZIP-Reaktionen sind inzwischen ebenfalls bekannt [12].

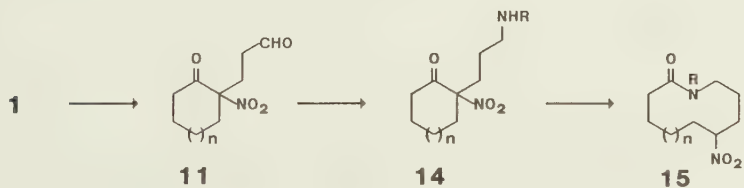


R=H, CH₃

Schema 4

4.2.3. [n+a]-N-ZIP-Reaktionen

Durch reduktive Aminierung der Aldehyde des Typs **11** mit NH₃ oder primären Aminen konnten Verbindungen des Typs **14** erhalten werden, welche spontan oder in schwach basischem Milieu in einer [n+4]-N-ZIP-Reaktion zu Nitrolactamen der Art **15** weiter reagierten [13] (Schema 5). Diese Ringerweiterung, kombiniert mit einer Umamidierungsreaktion, wurde zur Synthese von Desoxoinandenin (**48**, vgl. Schema 12, A/II.1.2.5) verwendet [14].



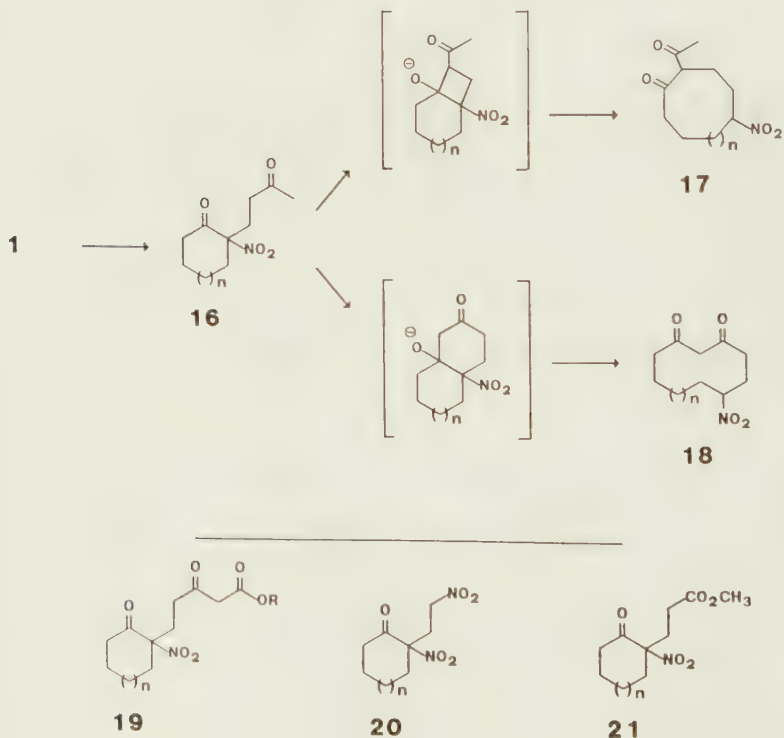
R=H, Alkyl

Schema 5

In Vorversuchen wurde prinzipiell gezeigt, dass $[n+5]$ -N-ZIP-Reaktionen möglich sind [15]. Beispiele für $[n+3]$ -N-ZIP-Reaktionen sind bis jetzt nicht bekannt.

4.2.4. $[n+a]$ -C-ZIP-Reaktionen

Die Michael-Reaktion der 2-Nitroketone **1** mit Methylvinylketon lieferte mit guten Ausbeuten die Verbindungen **16**. Durch Basenbehandlung wurden daraus Verbindungen des Typs **17** und **18** gebildet, entstanden durch $[n+2]$ - resp. $[n+4]$ -C-ZIP-Reaktionen [16] (Schema 6). Die $[n+4]$ -C-ZIP-

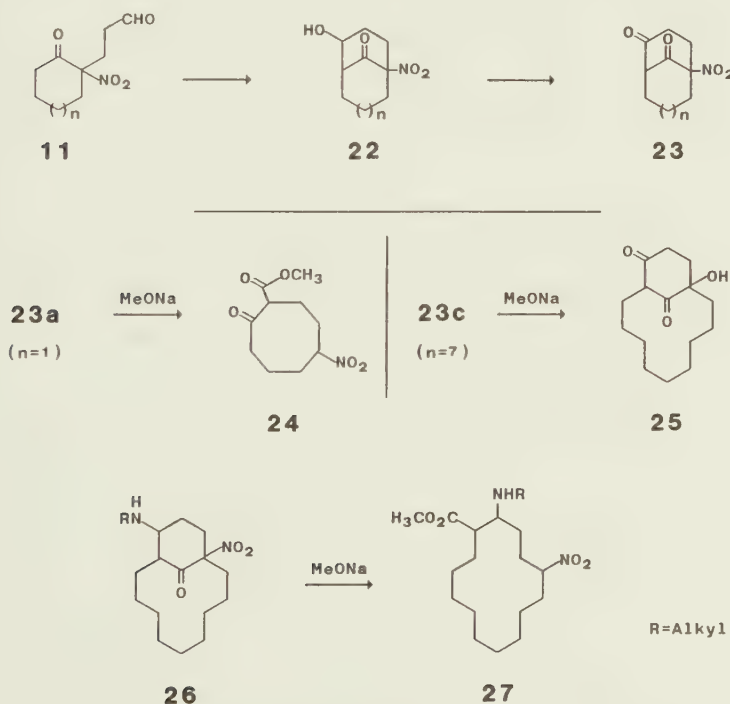


Schema 6

Reaktion wurde in der Folge anhand von Verbindungen des Typs **19** näher untersucht [16], die [n+2]-C-ZIP-Reaktion anhand der Verbindungen **20**, später **21** [17].

4.3. Ringerweiterungen via Bicyclen

Durch intramolekulare Aldol-Reaktion der Ketoaldehyde **11** wurden die bicyclischen Alkohole **22** und nach CrO_3 -Oxidation die Ketone **23** erhalten [18] (Schema 7). Die Verbindung **23a** konnte durch Behandlung mit MeONa in das Ringerweiterungsprodukt **24** übergeführt werden, während beim 12-Ring-Analogen unerwarteterweise ausschliesslich eine



Schema 7

Transformation der NO_2 - zur OH-Gruppe (Bildung der Verbindung **25**) festzustellen war. Das Vorhandensein des β -Diketon-Teils in **23c** scheint für diese Reaktion notwendig zu sein (saures Methin-Proton). Die Bicyclen **26** konnten jedenfalls mit MeONa problemlos zu den Verbindungen **27** geöffnet werden [19].

II. Synthese macrocyclischer Lactam-Alkaloide

1. Allgemeines

1.1. Einleitung

Alkaloide - natürlich vorkommende stickstoffhaltige Naturstoffe mit meist sehr starken physiologischen Wirkungen - stehen schon seit langem im Zentrum der Interessen von Naturstoff-Chemikern. Jährlich werden neue Verbindungen dieser Klasse entdeckt und in ihrer Struktur aufgeklärt. Vor allem die neuen Labortechniken erlauben es, früher unentdeckt gebliebene Alkaloide, welche nur in kleinsten Konzentrationen in Pflanzen oder Tieren vorkommen, zu isolieren und spektroskopisch zu untersuchen.

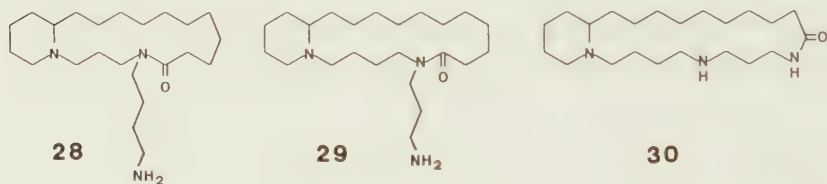
Dank ihrer grossen pharmakologischen Bedeutung wurden Alkaloide schon früh zu Zielmolekülen vieler organischer Synthesen. Auch heutzutage werden noch immer neue und verbesserte Synthesen derartiger Verbindungen publiziert. Die folgenden Untersuchungen beschäftigen sich mit der Synthese einiger macrocyclischer Spermidin-Alkaloide aus *Oncinotis*-Pflanzen.

1.2. Spermidin-Alkaloide aus *Oncinotis*-Pflanzen

1.2.1. Oncinotine

Oncinotin (**28**) kommt als Hauptalkaloid zusammen mit den zwei isomeren macrocyclischen Spermidin-Alkaloiden Neoocninin (**29**) und Isoocninin-

tin (**30**) in der Rinde von *Oncinotis nitida* Benth. (Apocynaceae) vor [20] (Schema 8). Die Strukturen dieser Verbindungen wurden anhand ihrer IR- und MS-Spektren und nach teilweiseem Abbau durch Vergleich der Abbauprodukte mit synthetischen Bausteinen aufgeklärt. Die absolute Konfiguration von **28** konnte durch Messung des CD-Spektrums eines Abbauproduktes und dessen Vergleich mit demjenigen von (*R*)-(-)-*N*-Methylconiin als ebenfalls *R* bestimmt werden.



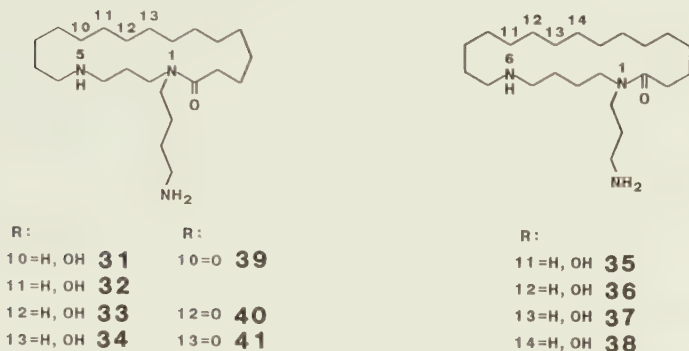
Schema 8

1.2.2. Inandenine

Das Alkaloid Inandenin-10-ol (**31**) kommt zusammen mit anderen Inandeninolen (**32-34**) und Neoinandeninolen (**35-38**) in *Oncinotis nigra* vor [21] (Schema 9). Kleine Mengen von Inandeninonen wurden dort ebenfalls gefunden. Die Strukturen der Verbindungen konnten durch teilweiseen Abbau von bisher untrennbaren Verbindungs-Gemischen sowie durch MS- und GC/MS-Identifikation der daraus resultierenden Abbauprodukte abgeleitet werden.

Inandenin-10-on (**39**), eine als freie Base wenig stabile Verbindung, wurde als *N,N'*-Diacetyl-Derivat aus *Oncinotis nitida* isoliert [22]. Andere Inandeninone (**40** und **41**) wurden als Hauptalkaloide in *Onci-*

notis inandensis gefunden [23] und ihre Strukturen analog zu denjenigen der Inandeninole bestimmt.



Schema 9

1.2.3. Pharmakologische Eigenschaften

Sowohl die Inandenine als auch die Oncinotine zeichnen sich durch blutdrucksenkende Eigenschaften aus [24] jedoch leider begleitet von stark toxischen Wirkungen. Sie sind deshalb als solche pharmakologisch nicht von Bedeutung. Gelingt es allerdings, davon geeignete Derivate oder mit ihnen strukturell verwandte Verbindungen herzustellen, welche nur die gewünschten, pharmakologisch interessanten Eigenschaften zeigten, könnte eine medizinische Anwendung dieser Verbindungsklasse nicht ausgeschlossen werden.

1.2.4. Biogenetische Ueberlegungen

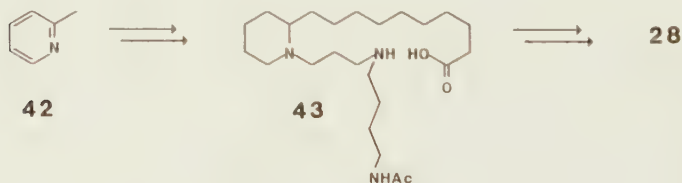
Ueber die Biogenese der *Oncinotis*-Alkaloide ist bisher nur wenig berichtet worden. Man nimmt an, dass das Spermidin, ein biogenes Amin,

unter Bildung des macrocyclischen Lactam-Gerüsts mit einem Fettsäure-Derivat zweimal verknüpft wurde [25].

Als biogenetischer Vorläufer von Oncinotin (**28**) kommt das ebenfalls in *Oncinotis nitida* vorkommende Inandenin-10-on (**39**) in Frage, eine Verbindung, welche durch reduktiven Ringschluss zwischen dem Kohlenstoffatom C(10) und dem Stickstoffatom N(5) (vgl. Schema 9) zu **28** geführt haben könnte. Inandenin-10-ol (**31**) wäre ebenfalls als Vorläufer von **28** denkbar; diese Verbindung wurde jedoch in *O. nitida* nicht gefunden.

1.2.5. Bekannte Synthesen

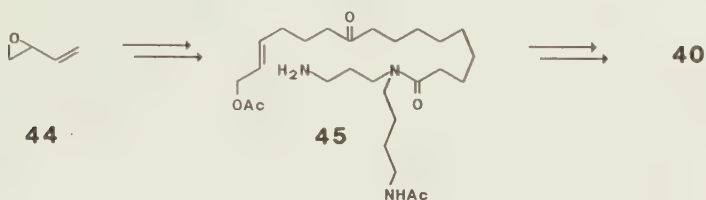
Die Oncinotine wurden von *Schneider et al.* (1974) resp. *Guggisberg et al.* (1976) [26] durch Cyclisierung geeigneter offenkettiger Piperidin-Vorläufer hergestellt. Als Beispiel sei eine Synthese von Oncinotin kurz vorgestellt (Schema 10):



Schema 10

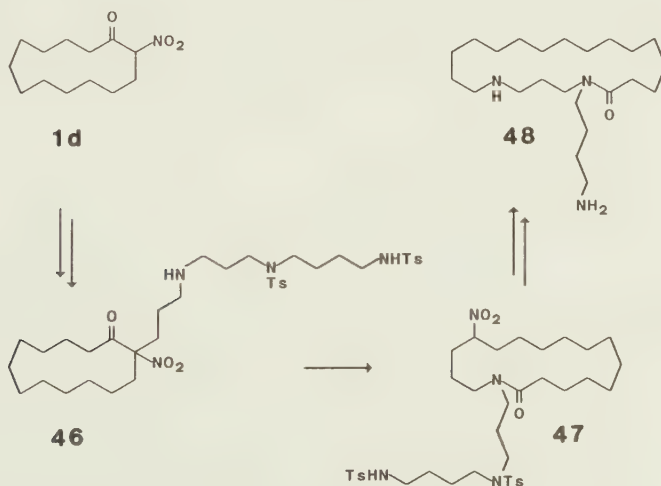
Ausgehend von 2-Methylpyridin (**42**) wurde über sechs Stufen in einer konvergenten Synthese das Piperidin-Derivat **43** mit einer Ausbeute von 54% hergestellt. Durch Cyclisierung (55%) und anschließende Entfernung der endständigen Schutzgruppe (57%) konnte daraus Oncinotin (**28**) mit insgesamt 17% Ausbeute gewonnen werden.

Von den Inandeninen wurde bisher erst das Inandenin-12-on (**40**) von *Trost et al.* synthetisiert [27]. Auch sie verwendeten zum Aufbau des grossen Ringes eine Cyclisierungsreaktion (Schema 11):



Schema 11

Ausgehend von Vinylloxiran (**44**) wurde in sieben Stufen der offenkettige Vorläufer **45** (36%) hergestellt. Dieser wurde in einer Pd^0 -katalysierten Reaktion zum Macrocyclus geschlossen und anschliessend in zwei weiteren Schritten (64%) in Inandenin-12-on (**40**, insgesamt 23%) übergeführt.



Schema 12

Ein Abbauprodukt der Inandenine, Desoxoinandenin (**48**), wurde von Wälchli *et al.* [14] mittels Ringerweiterungsreaktionen hergestellt (Schema 12):

Ausgehend von 2-Nitrocyclotridecanon (**1d**) wurde nach zwei Stufen der Ringerweiterungsvorläufer **46** gebildet, welcher direkt durch eine [n+4]-N-ZIP-Reaktion zum 17-gliedrigen Lactam **47** weiterreagierte (51%). Reduktive Entfernung der NO₂-Gruppe (52%) und anschliessende Umamidierung (35%, vierfache Isomerisierung/chromatographische Trennung) führte zum 21-gliedrigen Zielmolekül **48** mit insgesamt 9% Ausbeute.

2. Eigene Arbeiten

2.1. Syntheseziel

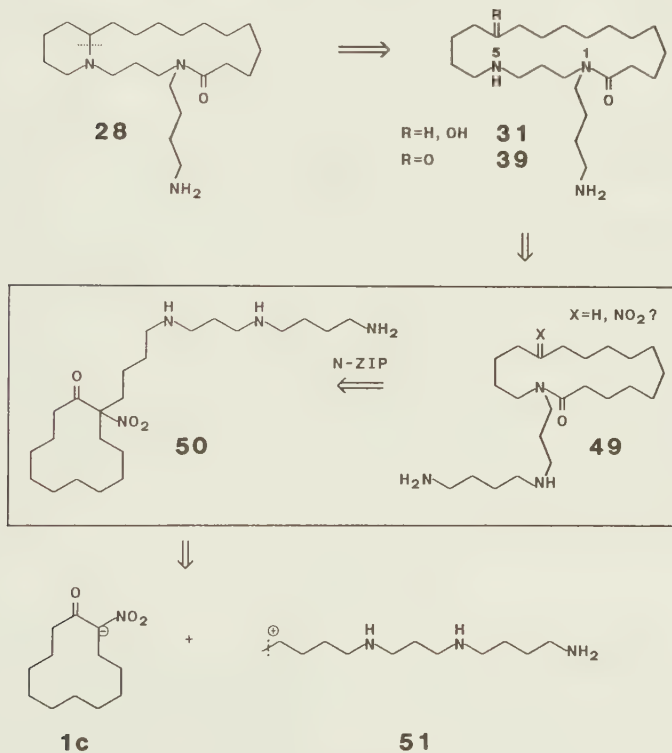
Aufbauend auf der von Wälchli *et al.* [14] beschriebenen Synthese von Desoxoinandenin wurde die synthetische Herstellung der Oncinotis-Alkaloide Oncinotin (**28**), Inandenin-10-ol (**31**) und Inandenin-10-on (**39**) geplant und verwirklicht.

2.2. Retrosynthetische Betrachtungen

In Schema 13 ist eine Retrosynthese von Oncinotin (**28**) dargestellt, bei welcher die ebenfalls zu den Synthesezielen gehörenden macrocyclischen Lactame Inandenin-10-ol (**31**) und Inandenin-10-on (**39**) als direkte Vorläufer von **28** dienen würden.

Die Synthese der Verbindungen **31** und **39** könnte analog zur Synthese von Desoxoinandenin (**48**) durch zwei aufeinanderfolgende Ringerweiterungsreaktionen möglich sein. Im Gegensatz zu jener Synthese müsste

man jedoch einen 17-gliedrigen Vorläufer des Typs **49** - mit einer funktionellen Gruppe am Kohlenstoffatom C(10)¹⁾ - herstellen. Will man die für die ZIP-Reaktion notwendige NO₂-Gruppe als Vorläufer dieser funktionellen Gruppe verwenden, kann **49** aber nicht durch die bereits gut untersuchte [n+4]-N-ZIP-Reaktion aufgebaut werden. Als Vorläufer müsste eine Verbindung des Typs **50** dienen, deren Ring über ein 7-gliedri-



Schema 13

1) Diese Numerierung ist in Uebereinstimmung mit derjenigen von Inandenin.

ges bicyclisches Zwischenprodukt in einer [n+5]-N-ZIP-Reaktion erweitert werden müsste. Die Verbindung **50** ihrerseits könnte retrosynthetisch auf 2-Nitrocyclododecanon (**1c**) und eine C₄-/Spermidin-Seitenketten-Einheit **51** zurückgeführt werden.

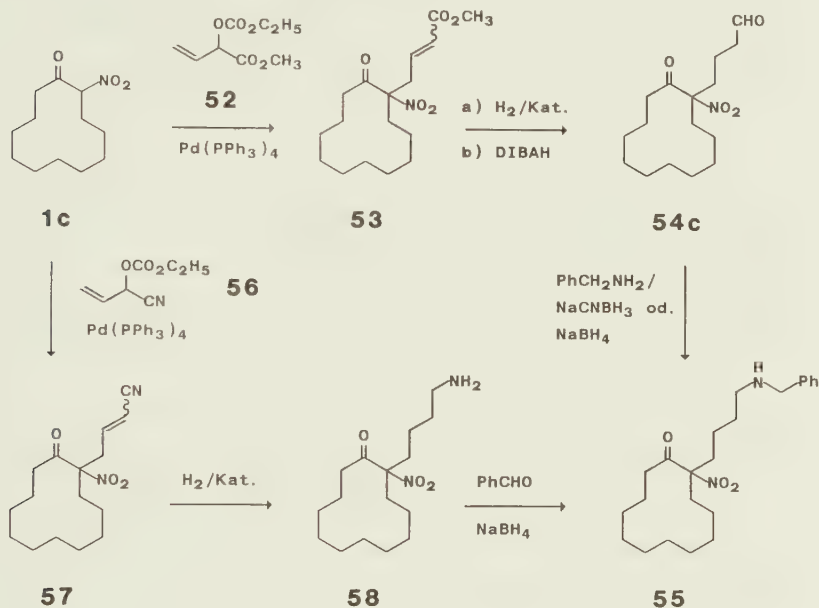
2.3. [n+5]-N-ZIP-Reaktion

2.3.1. Synthese der ZIP-Vorläufer

Die ersten Vorversuche zur Synthese von [n+5]-N-ZIP-Vorläufern sowie zur Ringerweiterung dieser Verbindungen wurden von Wälchli [15] durchgeführt. Durch Alkylierung von 2-Nitrocyclododecanon (**1c**) mit dem Allylcarbonat **52** [28], welches mit dem katalytisch beigefügten Pd(PPh₃)₄ einen reaktiven Pd- π -Allyl-Komplex bildet, wurde der α,β -ungesättigte Ester **53** erhalten (92%) (Schema 14). Dieser konnte nach quantitativer katalytischer Hydrierung der Doppelbindung selektiv mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) zum Aldehyd **54c** reduziert werden (80%). Die DIBAH-Reduktion wurde in der Folge von Stach [12b] auch bei Verbindungen mit anderen Ringgrößen näher untersucht.

Die Reaktion von **54c** mit Benzylamin (PhCH₂NH₂) und NaCNBH₃ in THF bei 23° führte zum Amin **55** in einer Ausbeute von 51% [15]. Diese niedrige Ausbeute lässt sich dadurch erklären, dass bei der reduktiven Aminierung mit NaCNBH₃ als Reduktionsmittel Borkomplexe gebildet werden, die nur durch mehrmalige Behandlung mit ges. HCl/MeOH zerstört werden können. Durch Verwendung von NaBH₄ als Reduktionsmittel in EtOH bei 0° wurde die Ausbeute obiger Reaktion in der Folge auf 78% verbessert. Beim 12-Ring-Derivat ist die Ring-Carbonyl-Gruppe vermutlich aus sterischen Gründen genügend inert, um unter den angegebenen Bedingungen

nicht oder nur unwesentlich mitreduziert zu werden. Die Aufarbeitung des so erhaltenen rohen **55** konnte wesentlich milder durchgeführt werden als bei der Verwendung von NaCNBH_3 ; bereits kurzes Rühren mit ges. HCl/MeOH genügte zur Hydrolyse der mitgebildeten Borkomplexe. Ausgehend von **1c** betrug die Gesamtausbeute an **55** 58% (vier Stufen).



Schema 14

Ein zweiter Weg zu **55** geht von der Verbindung **57** aus, welche analog **53** durch Pd^0 -katalysierte Alkylierung von **1c** mit **56** zugänglich war (92%) [28]. Die Hydrierung von **57** mit H_2 (3 atm) und PtO_2 als heterogenem Katalysator in EtOH/HCl lieferte mit 98% Ausbeute das primäre Amin **58** als Hydrochlorid. Dieses konnte als Amin-Komponente bei der reduktiven Aminierung mit Benzaldehyd (PhCHO) eingesetzt werden. Nach Mischen der beiden Komponenten und Reduktion mit NaBH_4 in EtOH wurde

55 in einer Ausbeute von 68% erhalten. Die Gesamtausbeute an **55** über diese drei Stufen betrug 61%.

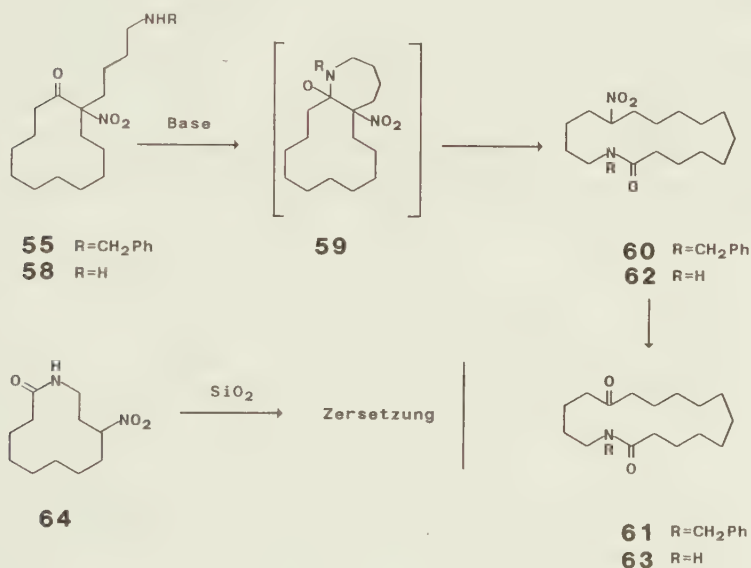
Für die Synthese des Vorläufers von Oncinotin (**28**), Inandenin-10-ol (**31**) und Inandenin-10-on (**39**) (vgl. A/II.2.4) wurde der erste Syntheseweg beschritten, da die Herstellung der Amin-Komponente für die reduktive Aminierung, eines partiell geschützten Spermidins, durch die Desoxoinandenin-Synthese bereits prinzipiell bekannt war [14].

2.3.2. Umlagerungsversuche

Für die Ringerweiterungsreaktion von **55** zu **60** über die 7-gliedrige bicyclische Zwischenstufe **59** (Schema 15) wurden verschiedene basische Bedingungen untersucht. Die früher für [n+4]-N-ZIP-Reaktionen verwendeten Umlagerungsbedingungen erwiesen sich in diesem Falle jedoch alle als untauglich. Dies steht im Einklang mit der Untersuchung anderer [n+5]-Ringerweiterungsreaktionen (Corey et al., [4]), die gezeigt hat, dass Ringerweiterungen über 7-gliedrige Zwischenprodukte nur unter drastischen Bedingungen ablaufen können. Die Verwendung sehr starker Basen und die Reaktionsführung bei höherer Temperatur drangten sich deshalb auf. Behandlung von **55** mit KH in kochendem DME während 18 h führte schliesslich zu **61** in einer Ausbeute von 60%. Das Nitrolactam **60**, die Vorstufe von **61**, wurde nicht erhalten. Für die Synthese der Alkaloide **28**, **31** und **39** wurden später die Reaktionsbedingungen etwas verbessert. Die Umlagerung konnte durch Zugabe von 18-Krone-6 bei 23° in 30 min durchgeführt werden und ergab das entsprechende Nitrolactam (vgl. A/II.2.4.2).

Das primäre Amin **58** wurde mit verschiedenen Basen - auch mit KH in DME mit und ohne 18-Krone-6 - behandelt. In keinem Fall konnte jedoch das

ringerweiterte N-unsubstituierte Lactam **62** oder **63** gewonnen werden. Ähnlich unerfreuliche Resultate wurden bereits bei der [n+4]-N-ZIP-Reaktion primärer Amin-Vorläufer [13] erhalten. Die Ausbeuten an N-unsubstituierten Lactamen waren durchwegs deutlich niedriger als diejenigen an N-substituierten Verbindungen, für welche die entsprechenden sekundären Amine eingesetzt wurden.



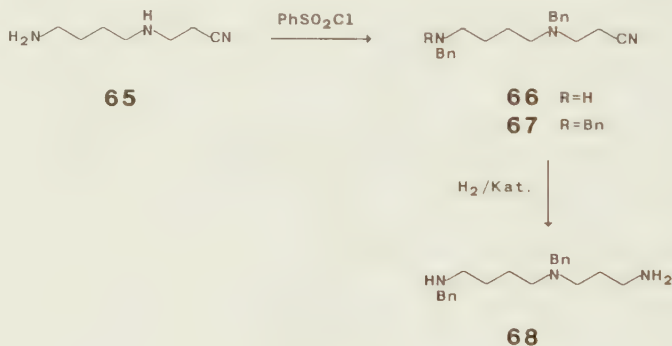
Schema 15

Es scheint, dass N-unsubstituierte Lactame wesentlich weniger stabil sind als die entsprechenden N-alkylierten Derivate. Durch Chromatographie an SiO₂ wurde z.B. das Lactam **64** nachgewiesenermaßen teilweise zersetzt, während das entsprechende N-Benzyl-Derivat unverändert blieb. Es wäre daher kaum verwunderlich, wenn unter den drastischen Umlagerungsbedingungen bei der [n+5]-N-ZIP-Reaktion mit **58** ein primär gebildetes Lactam **62** oder **63** vollständig zersetzt würde.

2.4. Synthese von Inandenin-10-ol, Inandenin-10-on und Oncinotin

2.4.1. Synthese des Spermidinteils

Als Amin-Komponente für die reduktive Aminierung von **54c** wurde das partiell geschützte Spermidin **68** analog [14] hergestellt (Schema 16). Als Amino-Schutzgruppe wurde, im Gegensatz zur Synthese von Desoxo-inandenin, die Benzolsulfonyl-Gruppe (Bn) gewählt. Die Verwendung der entsprechenden Tosyl-geschützten Verbindung schien nicht ratsam zu sein, da frühere Erfahrungen mit Umamidierungsreaktionen in stark basischer Umgebung vermuten liessen, dass das Vorhandensein saurer Protonen (benzyliche Protonen an der Tosyl-Gruppe) die gewünschte Ringerweiterungsreaktion stören könnten [29].



Schema 16

Ausgehend von der Verbindung **65**²⁾ wurde durch deren Behandlung mit Benzolsulfonylchlorid in gesättigter wässriger K_2CO_3 -Lösung das N,N'-digeschützte Nitril **66** (97%) erhalten. Die Reaktionstemperatur musste

2) Dieses Ausgangsmaterial wurde freundlicherweise von R. Wälchli zur Verfügung gestellt.

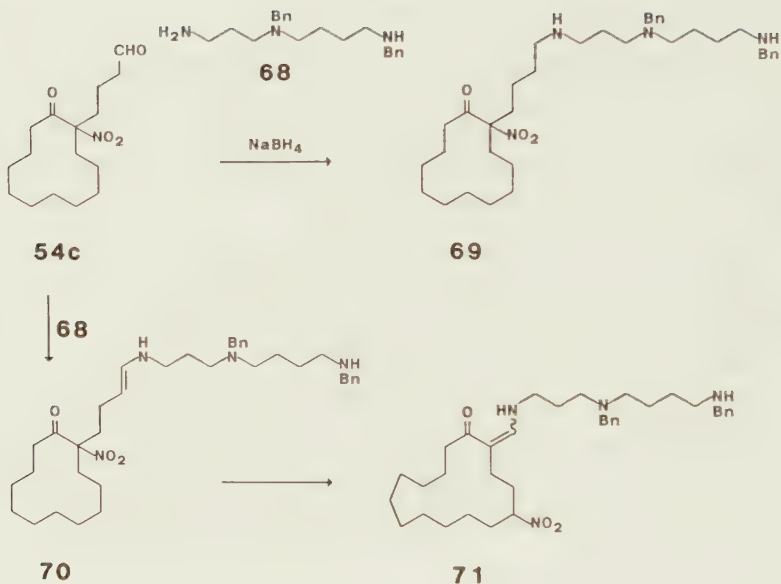
allerdings, im Gegensatz zur Reaktion mit Tosylchlorid [14], durch Kühlen mit Eiswasser anfänglich bei ca. 0° gehalten werden. Wurde nicht gekühlt, so bildete sich - durch Reaktion der endständigen Amino-Gruppe mit zwei Molekülen Benzolsulfonylchlorid - in erheblicher Menge die Verbindung **67** als Nebenprodukt.

Die Reduktion des Nitrils **66** zum primären Amin **68** erfolgte katalytisch mit H₂ (3 atm)/PtO₂ in EtOH/HCl analog der Reduktion von **57** zu **58**. Mit einer Ausbeute von 83% stellt dies eine deutliche Verbesserung gegenüber der von Wälchli *et al.* [14] verwendeten Methode dar, bei welcher das entsprechende Amin durch Behandlung des Nitril-Vorläufers mit NaBH₄ in Gegenwart von CoCl₂ hergestellt wurde (62%).

2.4.2. Synthese der Inandenine

Durch reduktive Aminierung des Aldehyds **54c** mit dem partiell geschützten Spermidin-Amin **68** (NaBH₄/EtOH/0°) konnte der Ringerweiterungsvorläufer **69** (66%) gewonnen werden (Schema 17).

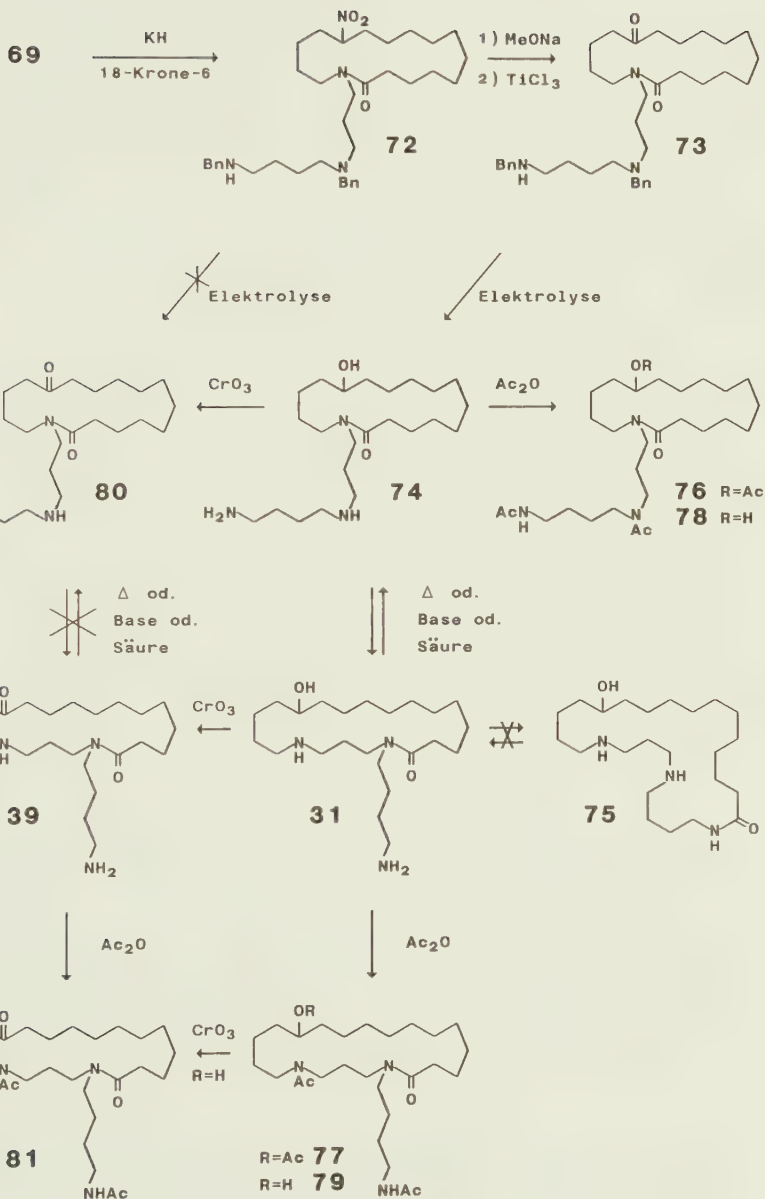
Die Hoffnung, dasselbe Produkt durch katalytische Hydrierung eines aus den Verbindungen **54c** und **68** *in situ* gebildeten Imins oder Enamins zu erhalten, wurde enttäuscht. Die Reaktion der beiden Verbindungen in EtOH mit H₂ (3 atm)/Pd/C(10%) lieferte ein anderes Produkt, welches zuerst als Amid oder Lactam identifiziert wurde (DC: charakteristische Farbreaktion mit Iodoplatinat/Ce(SO₄)₂; IR: 1640, 1545 cm⁻¹). Tatsächlich handelte es sich bei dieser Verbindung jedoch um **71**, ein vinyloges Amid, entstanden durch eine [n+3]-C-ZIP-Reaktion via Enamin **70**. Die Reduktionsbedingungen sind für den Erfolg dieser Reaktion nicht notwendig; die Ringerweiterung läuft auch durch blosses Rühren beider Komponenten in EtOH ab (vgl. Teil IV).



Schema 17

Verbindung **69** wurde durch Behandlung mit einem doppelten Ueberschuss an KH und 18-Krone-6 in DME bei 23° in das Lactam **72** (60%) übergeführt (Schema 18). Die früher verwendete Methode, Behandlung von **69** mit KH in siedendem DME ohne Zusatz von Kronen-Ether, lieferte schlechtere Resultate.

Die angestrebte direkte Transformation von **72** in **80** durch gleichzeitige elektrolytische Entfernung der Benzolsulfonyl-Schutzgruppen (Kathode) und Ueberführung der CHNO_2 - in eine Carbonyl-Gruppe (Anode) scheiterte. Es musste daher ein mehrstufiger Weg eingeschlagen werden. Durch eine modifizierte Nef-Reaktion - Behandlung der Verbindung **72** mit MeONa/MeOH und anschliessende Reduktion mit $\text{TiCl}_3/\text{NaOAc}$ [30] - konnte das Ketolactam **73** (82%) gewonnen werden.



Schema 18

Bei der anschliessenden elektrochemischen Entfernung der Benzolsulfonyl-Schutzgruppen wurde das Keton zum sekundären Alkohol unter Bildung von **74** (98%) mitreduziert. Aliphatische Ketone sind normalerweise elektrochemisch nur schwer reduzierbar; unter den verwendeten Reaktionsbedingungen (Potentiostatisch bei -2,3 V, [31]) sind sie jedoch nicht stabil (Das Halbwellenpotential von Aceton liegt bei -2,1 V, [32]).

Für die Transformation der Verbindung **74** zum isomeren Inandenin-10-ol (**31**) durch Umamidierung wurden verschiedene Bedingungen untersucht (vgl. [13b]). Die Behandlung von **74** lieferte sowohl thermisch als auch mit Säure oder Base Gleichgewichtsgemische vom Ausgangsmaterial **74** und dem ringerweiterten Produkt **31**. Das ebenfalls mögliche doch kaum zu erwartende doppelt ringerweiterte Lactam **75** wurde nicht gebildet, da Umamidierungsreaktionen an N-(4-Aminobutyl)lactamen bekannterweise nur sehr schlecht ablaufen [33]. Die besten Resultate lieferte die Behandlung von **74** mit 0,8 Äquivalenten *p*-TsOH in kochendem Xylol während 14 h. Das Gleichgewichtsgemisch **74/31** wurde in einem Verhältnis von ca. 2:3 ohne Bildung von Nebenprodukten erhalten. Ein ähnlich gutes Verhältnis von **74/31** ergab die Behandlung des Dihydrochlorids von **74** mit 1,0 Äquivalenten Hünig's Base ((*i*-Pr)₂NEt) in kochendem DMF, allerdings wurde dort als Nebenreaktion die endständige Amino-Gruppe zusätzlich formyliert. Die Formyl-Gruppen konnten in der Folge durch Behandlung des Rohgemisches mit 5proz. HCl/MeOH wieder abgespalten werden [34].

Die Trennung der Verbindungen **74** und **31** erwies sich als äusserst schwierig. Bereits die DC-Untersuchungen haben gezeigt, dass sich die Laufeigenschaften solcher isomerer Verbindungen kaum unterscheiden

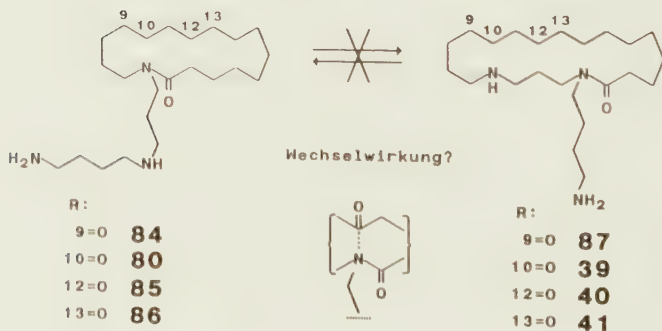
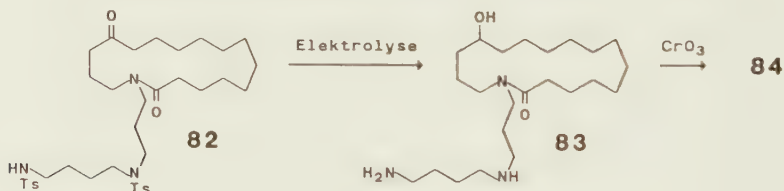
(vgl. [14]). Nur bei Verwendung von *Poligram*® *SIL N-HR-UV*₂₅₄ Fertigfolien (SiO_2 auf Kunststoff) mit einem frisch hergestellten Gemisch von $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 9:1:1 als Elutionsmittel konnten die Verbindungen **74** und **31** nach zweimaligem Entwickeln getrennt werden. Keine Separierung erfolgte bei dem durch Acetylierung des **74/31**-Gemisches erhaltenen N,N',O-Triacetyl-Derivaten-Gemisch **76/77** resp. bei dem durch anschliessende partielle Hydrolyse gewonnenen N,N'-Diacetyl-Derivaten-Gemisch **78/79**.

Präparativ wurde die Separierung der beiden Verbindungen mittels HPLC durchgeführt (in Portionen von ca. 50 mg auf Fertigsäulen *MN-Nucleosil*® 50-7, 250/20 mm; Laufmittel: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 800:150:33, frisch hergestellt; UV-Detektion bei 240 nm; Retentionszeiten: **31**: ca. 7 min, **74**: ca. 9 min). Das erste Zielmolekül, Inandenin-10-ol (**31**), wurde schliesslich nach fünfmaligem Durchlaufen der Sequenz Isomerisierung/HPLC-Trennung in einer Ausbeute von 72% gewonnen. Die Identifizierung des synthetischen Alkaloids anhand seiner Spektren und die Korrelation mit dem Naturprodukt wird im Kapitel 2.4.4 detailliert beschrieben.

Durch Behandlung von **31** mit *Jones-Reagenz* [35] in AcOH wurde Inandenin-10-on (**39**, 98%) gebildet, eine Verbindung, die nur als Dihydrochlorid stabil ist. Oxidation von **79** mit CrO_3 oder (mit weniger guter Ausbeute) Acetylierung von **39** führte zum N,N'-Diacetyl-Derivat **81**, welches mit dem Naturprodukt verglichen werden konnte (vgl. Kapitel 2.4.4).

Es wurde auch versucht, das 17-gliedrige Keto-Lactam **80**, hergestellt durch Oxidation von **74** (92%), analog zu **74** thermisch oder durch Säure- resp. Basen-Behandlung in das Gleichgewichts-Gemisch mit der 21-

gliedrigen Verbindung **39** überzuführen. Interessanterweise scheiterten diese Versuche jedoch alle; das Ausgangsmaterial blieb entweder unverändert oder es bildete sich nur polymeres Material. Analog dazu konnten die natürlich vorkommenden Inandenin-12/-13-one (**40/41**) nicht in die zu ihnen isomeren 17-gliedrigen Lactame **85/86** übergeführt werden (Schema 19). Ebenfalls untersucht wurde die Verbindung **84**, hergestellt aus **82**²⁾ durch Elektrolyse und anschliessende CrO_3 -Oxidation des erhaltenen Alkohols **83**. Auch dieses Ketolactam führte nicht zum 21-gliedrigen Isomeren **87**.



Schema 19

Der Grund, weshalb Ketolactame - scheinbar unabhängig von der Stellung der Keto-Gruppe im Ring - nicht ineinander übergeführt werden können, ist noch unklar. Die Isomerisierung der entsprechenden Hydroxy-Verbindungen sowie der Desoxo-Verbindung war nie ein Problem. Man könnte annehmen, dass eine intramolekulare Wechselwirkung zwischen der Amid- und der Keto-Gruppe, wie in Schema 19 dargestellt, für das spezielle Verhalten der Keto-Verbindungen verantwortlich ist. Allerdings würde man dadurch eher eine gegenüber den anderen Verbindungen erleichterte Ringerweiterung erwarten, da das Amid-Kohlenstoffatom durch eine solche Wechselwirkung elektrophiler werden müsste. Ausserdem sollte dabei die Stellung der Carbonyl-Gruppe im Ring eine erhebliche Rolle spielen; Wechselwirkungen über normale Ringe sind normalerweise viel ausgeprägter als solche über mittlere oder grosse Ringe.

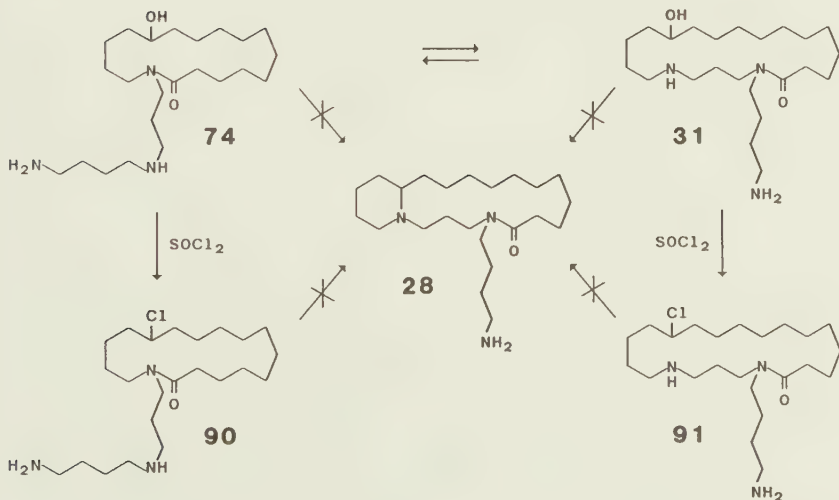
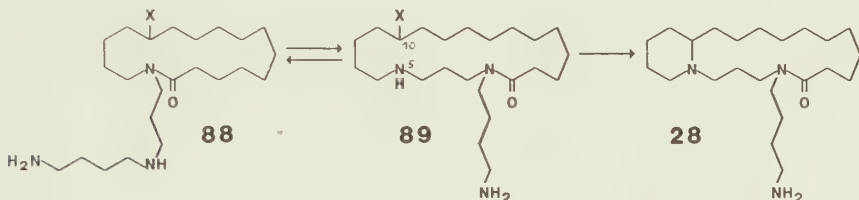
Es ist auch möglich, dass die Carbonyl- mit den Amino-Gruppen, speziell mit der endständigen primären Amino-Gruppe der Seitenkette, in Wechselwirkung tritt. Dafür spricht, dass es sich bei den Zersetzungsprodukten der Ketolactame (unter Umlagerungsbedingungen) um Verbindungen handelt, die keine primäre Amino-Gruppe mehr besitzen (DC: Keine Fluram®-positive Reaktion). Ausserdem würde man bei dieser Wechselwirkung, welche bei allen untersuchten Fällen über grosse Ringe stattfinden müsste, keine grosse Abhängigkeit des Effektes von der Stellung der Carbonyl-Gruppe im Ring erwarten. Auch Beobachtungen bei der Synthese von Oncinotin (vgl. nächstes Kapitel) lassen auf eine Wechselwirkung zwischen der endständigen Aminogruppe und einem funktionalisierten Kohlenstoffatom C(10) schliessen.

2.4.3. Synthese von Oncinotin

Die Synthese von Oncinotin (**28**) stellte ein besonderes Problem dar. Wir hofften vorerst, die Verbindung **28** in einer Eintopfreaktion direkt aus einem 17-gliedrigen Vorläufer des Typs **88** durch Umamidierung und anschliessenden Ringschluss zwischen dem Stickstoffatom N(5) und dem Kohlenstoffatom C(10) des intermediär gebildeten 21-gliedrigen Lactams **89** zu erhalten (Schema 20). Durch die irreversible Bildung von **28** im zweiten Schritt würde die Verbindung **89** dem Gemisch **88/89** entzogen und somit das Gleichgewicht nach rechts verschoben. Dadurch könnte die aufwendige Trennung eines Isomerengemisches **88/89** vermieden werden.

Aufgrund dieser Idee wurde als erstes versucht, die Zielverbindung **28** ausgehend von **74** zu erhalten. Es war anzunehmen, dass nach der Umamidierung von **74** zu **31** die intramolekulare Reaktion zwischen dem Kohlenstoffatom C(10) und dem Stickstoffatom N(5) unter Bildung eines 6-gliedrigen Ringes problemlos ablaufen würde, wenn die Hydroxyl-Gruppe in **31** in eine bessere Weggangs-Gruppe übergeführt werden konnte. Durch Behandlung der Verbindung **74** mit TiCl_4 wurde daher einerseits versucht, katalysiert durch diese Lewissaure, die Umamidierungsreaktion durchzuführen und gleichzeitig, dank der wasserentziehenden Eigenschaft von TiCl_4 , den Ringschluss zu **28** herbeizuführen. Das Ausgangsmaterial blieb jedoch auch nach längerer Reaktionszeit praktisch unverändert, einzig die Verbindung **31** wurde in Spuren gebildet. Es muss angenommen werden, dass die Amino-Gruppe sowohl für die Ringerweiterungs-Reaktion als auch für die anschliessende Ringschluss-Reaktion durch Komplexbildung mit Ti(IV) blockiert wurde.

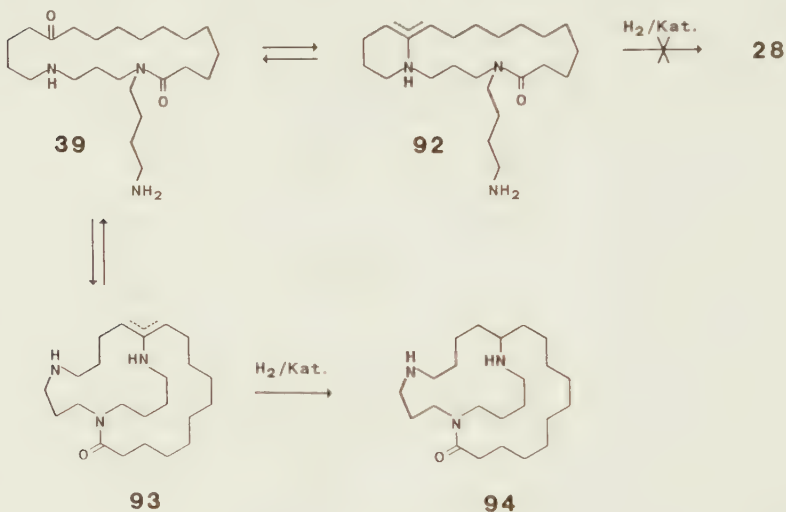
In einem Vorversuch wurde durch Behandlung von **74** mit SOCl_2 das Chlorid **90** erhalten und dieses den üblichen Umlagerungsbedingungen ausgesetzt. Neben Spuren von Oncinotin bildeten sich jedoch nur oligo- und polymere Verbindungen, welche keine primäre Amino-Gruppe besitzen (DC-Evidenz).



Vorversuche und postulierte Zwischenprodukte

Schema 20

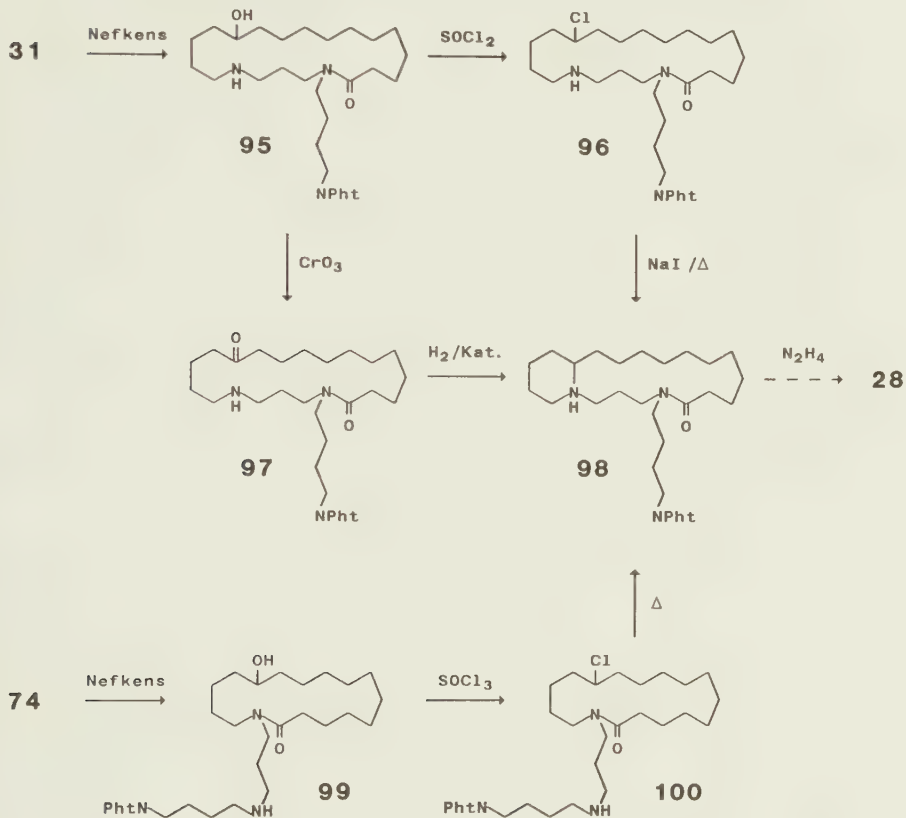
Es ist zu vermuten, dass die primäre Amino-Gruppe der Seitenkette unerwünschte Nebenreaktionen eingeht (vgl. voriges Kapitel), insbesondere da auch die Cyclisierungsversuche mit dem 21-gliedrigen Chlorid **91**, hergestellt aus **31** mit SOCl_2 , dieselben Resultate zeigten. Eine andere Beobachtung spricht ebenfalls für diese Annahme: Durch kataly-



Schema 21

tische Hydrierung von Inandenin-10-on (**39**) an $\text{Pd/C}(10\%)$ in EtOH entstand via Enamin **92** nur ca. 10% (DC-Evidenz) des gewünschten Oncinotins (**28**) neben einer anderen Verbindung. Bei der letzteren handelt es sich vermutlich um **94**, gebildet via Enamin **93** (Schema 21). Das chromatographische Verhalten dieser Substanz ist völlig anders als dasjenige von Oncinotin; die Fluram[®]-negative Reaktion auf dem DC zeigt zudem an, dass keine primäre Amino-Gruppe mehr im Molekül vorhanden ist (vgl. die missglückten Umamidierungsversuche bei den Ketolactamen:

Dort wurde eine Wechselwirkung zwischen dem Ringketon und der primären Amino-Gruppe der Seitenkette bereits einmal als möglich postuliert.).



Pht=Phthalimid

Schema 22

Durch selektives Schützen der endständigen Amino-Gruppe als Phthalimid konnten solche unerwünschten Nebenreaktionen unterbunden werden. Die

Behandlung des primären Amins **31** mit *Nefkens*-Reagenz [36] führte zur N-mono-geschützten Verbindung **95** (Schema 22). Sowohl die Ueberführung des Aminoalkohols **95** in das Aminochlorid **96** durch Behandlung mit SOCl_2 und anschliessende Erwärmung der Verbindung **96** in EtOH mit NEt_3 und NaI, als auch die katalytische Hydrierung des durch CrO_3 -Oxidation aus **95** erhaltenen Aminoketons **97** lieferten in Vorversuchen problemlos das bicyclische Produkt **98**. Dieses konnte schliesslich auch direkt, ausgehend von einem 17-gliedrigen Lactam-Vorläufer, gewonnen werden: Durch Schützen der primären Amino-Gruppe des Lactams **74** als Phthalimid wurde die Verbindung **99** erhalten, welche mit SOCl_2 behandelt zum entsprechenden Chlorid **100** und in Vorversuchen über das Umlagerungsprodukt **96** direkt zum Bicyclus **98** führte. Die Optimierung dieser Reaktion und die anschliessende Ueberführung von **98** in Oncinotin (**28**) durch Hydrazinolyse ist noch in Bearbeitung.

2.4.4. Identifizierung der Syntheseprodukte

a) Inandenin-10-ol

Die Spektren des synthetischen Inandenin-10-ols (**31**) sind identisch mit denjenigen des natürlichen Gemisches der vier Inandinole **31-34** (jeweils gemessen an den Dihydrochloriden).

Im IR-Spektrum (CHCl_3) sieht man eine breite Bande bei 3380 cm^{-1} für die OH- resp. NH-Schwingung und bei 1625 cm^{-1} die Absorption der Lactam-Gruppe. Das ^1H -NMR-Spektrum (CD_3OD) zeigt die Signale des CHOH -Protons und der CH_2NCO -Wasserstoffkerne bei 3,72-3,30 ppm (*m*), der CH_2N^+ -Protonen bei 3,14-2,85 ppm (*m*) und ein *t*-artiges *m* bei 2,51-2,44 ppm für die CH_2CON -Gruppe. Aus dem ^{13}C -NMR-Spektrum, welches nicht mit demjenigen der natürlichen Probe verglichen werden konnte (wurde nicht

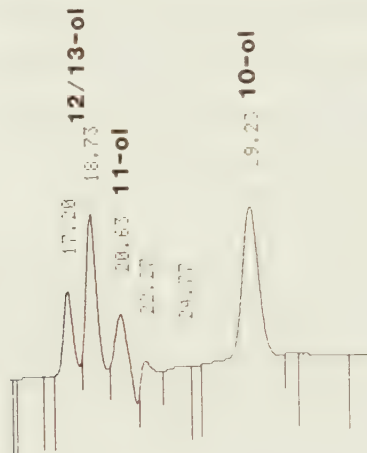
gemessen), kann man entnehmen, dass es sich beim synthetischen **31** um ein Gemisch der beiden Isomeren (Z/E bezüglich des Amids) handelt, wobei eines der Isomeren mit einem Anteil von ca. 95% stark überwiegt. Charakteristisch in diesem Spektrum sind die Signale für das Amid-Carbonyl-Kohlenstoffatom bei 177,30 ppm (s) und für das Kohlenstoffatom C(10) bei 70,72 ppm (d) des Hauptisomeren. Die MS (CI-MS und EI-MS) zeigen Peaks bei m/z 398 resp. 397 für das $[M+1]^+$ - resp. das M^{+} -Ion. Die Fragmentierungen sind wenig aussagekräftig.

Die Übereinstimmung der spektroskopischen Eigenschaften des synthetischen **31** und des natürlichen Gemisches **31-34** reicht als Beweis für die richtige Struktur von **31** nicht aus, denn der synthetische Vorläufer von **31** z.B., die Verbindung **74**, unterscheidet sich spektroskopisch von **31** kaum. Es wurde deshalb versucht, das synthetische **31** auch chromatographisch mit dem Naturprodukt zu korrelieren.

Diese Korrelation gelang mit dem N,N'-Diacetyl-Derivat des synthetischen **31**, der Verbindung **79**, welches mit dem Gemisch der N,N'-Diacetyl-Derivate des natürlichen, bisher ungetrennten Gemisches der Inandeninole **31-34** verglichen werden konnte.

Durch Verwendung einer analytischen Fertigsäule (MN-Nucleosil® 7-C₁₈, 250/8/4 mm, Laufmittel: 60proz. wässr. MeOH) konnte das N,N'-Diacetyl-inandeninol-Gemisch natürlichen Ursprungs durch HPLC sauber getrennt werden (Figur 1). Durch Vergleich der Chromatogramme dieses Gemisches mit solchen des reinen synthetischen **79**, sowie mit denjenigen einer Mischung des natürlichen Gemisches mit synthetischem **79**, wurde die Zuordnung des Peaks mit der Retentionszeit 29,2 min zur Verbindung **79** möglich. Durch analoge Experimente mit einem N,N'-Diacetyl-inandenin-

12-/13-ol-Gemisch [23], konnten die Peaks mit den Retentionszeiten 17,2 min und 18,7 min diesen Verbindungen, und folglich der Peak mit der Retentionszeit 20,6 min dem N,N'-Diacetyl-inandenin-11-ol, zugeordnet werden.



Figur 1

Teilweise Trennung des N,N'-Diacetyl-inandenin-ol-Gemisches wurde auch auf Merck HPTLC-Fertigplatten RP-18 F_{254s} für Nano-DC (MeOH/H₂O 7:3) und auf Poligrant® SIL N-HR-UV₂₅₄ Fertigfolien (CHCl₃/MeOH 9:1) erreicht. Auch dort konnte gezeigt werden, dass im natürlichen Gemisch eine Verbindung enthalten ist, die chromatographisch und mit ihrer Farbreaktion mit Iodoplatinat/Ce(SO₄)₂ mit **79** identisch ist.

b) Inandenin-10-on

Da das natürliche Inandenin-10-on (**39**) nur als N,N'-Diacetyl-Derivat isoliert wurde, musste das synthetische **39** spektroskopisch mit dem Inandenin-12-/13-on-Gemisch verglichen werden. In Analogie zu den Inandeninolen war anzunehmen, dass sich auch die Spektren dieser isomeren Verbindungen nicht stark unterscheiden würden. Tatsächlich

waren die Spektren des synthetischen **39** identisch mit denjenigen des **40/41**-Gemisches: Das IR-Spektrum zeigt zusätzlich zur Lactamschwingung bei 1620 cm^{-1} als weitere charakteristische Bande die Absorption des Ketons bei 1710 cm^{-1} . Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum finden sich die Signale der $\text{CH}_2\text{NCO-}$ und CH_2N^+ -Protonen im Bereich von 4,01-2,86 ppm. Der Rest des Spektrums ist wenig aussagekräftig. Im MS (EI-MS und CI-MS) erscheint kein Peak für das Molekölion; eine für Ketone ungewöhnlich leichte Wasserabspaltung führte dazu, dass das höchste Signal bei m/z 377 bzw. 378 (für $[\text{M-H}_2\text{O}]^+$ resp. $[\text{M}+1-\text{H}_2\text{O}]^+$) registriert wurde.

Die chromatographische Korrelation des synthetischen **39** mittels HPLC (MN-Nucleosil® 7-C₁₈, 250/8/4 mm, Laufmittel: 57,5proz. wässr. MeOH) erfolgte analog oben anhand des N,N'-Diacetyl-Derivates **81** direkt mit der Verbindung **81** natürlichen Ursprungs. Als Vergleich wurde auch das Laufverhalten der N,N'-Diacetyl-Derivate des **40/41**-Gemisches untersucht.

c) Oncinotin

Das aus den Vorversuchen gewonnene, als Phthalimid geschützte Oncinotin **98** war chromatographisch identisch mit der entsprechenden Verbindung, erhalten aus Oncinotin einer früheren Synthese. Das IR-Spektrum zeigt die charakteristischen Absorptionen der Phthalimid-Gruppe bei 1775 und 1715 cm^{-1} sowie die Lactam-Bande bei 1630 cm^{-1} . Im EI-MS wurde bei m/z 509 ein intensiver Peak für das Molekölion registriert.

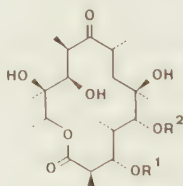
Die endgültige Identifizierung des synthetischen Oncinotins ist anhand der freien Base durch direkten Vergleich mit natürlichem Oncinotin geplant.

III. Synthese α,β -ungesättigter γ -Oxolactone

1. Allgemeines

1.1. Einleitung

Bei den natürlich vorkommenden Macroliden, besonders bei denjenigen mit interessanten physiologischen Aktivitäten, handelt es sich oft um homochirale, hochfunktionalisierte macrocyclische Lactone mit mehreren Chiralitätszentren. Als Beispiel sei das Erythromycin A aus *Streptomyces erythreus* herausgegriffen, ein Macrolid, welches sich durch stark antibiotische Wirkung auszeichnet. Dieses kompliziert substituierte Lacton wurde in enantiomerenreiner Form erstmals 1981 von Woodward *et al.* [37] synthetisiert, wobei der grosse Ring durch eine Ringschlussreaktion, durch Lactonisierung eines entsprechenden Hydroxycarbonsäure-Vorläufers, aufgebaut wurde.



R¹ = L-Cladinose

R² = D-Desosamin

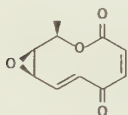
Erythromycin A

Synthesen derart komplexer Macrolide durch Ringerweiterungsreaktionen an 2-Nitrocycloalkanonen sind im Moment noch nicht möglich; zu viele Probleme sind dafür noch zu lösen. Unser Interesse galt daher vorerst einer Klasse von einfacheren Macroliden, natürlich vorkommenden Verbindungen mit α,β -ungesättigter γ -Oxolacton-Substruktur.

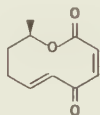
1.2. Natürlich vorkommende α,β -ungesättigte γ -Oxolactone

1.2.1. 10-gliedrige Lactone

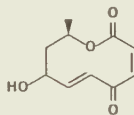
Von Nukina *et al.* [38] wurden aus Zellkulturen von *Pyrenophora teres* (IFO7508) die drei interessanten 10-gliedrigen Lactone Pyrenolid A-C isoliert und in ihrer Struktur, inklusive der absoluten Konfigurationen, aufgeklärt. Diese Verbindungen zeichnen sich, wie die mit ihnen verwandten Diplodialiden A-D³⁾ [39], durch wachstum-inhibierende und morphogene Wirkungen auf Pilze aus.



Pyrenolid A



Pyrenolid B

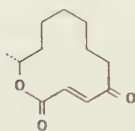


Pyrenolid C

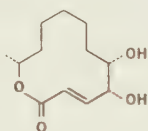
3) Bei den Diplodialiden A-D handelt es sich ebenfalls um 10-gliedrige Lactone. Im Gegensatz zu den Pyrenoliden A-C besitzen sie jedoch eine β -Oxo- oder β -Hydroxy-Gruppe als gemeinsames Strukturmerkmal. Sie können deshalb nicht ohne weiteres auf demselben Weg wie die Pyrenolide A-C hergestellt werden, weshalb sie hier nicht näher betrachtet werden.

1.2.2. 12-gliedrige Lactone

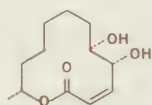
Ein 12-gliedriger Vertreter natürlich vorkommender α,β -ungesättigter γ -Oxolactone ist das Patulolid A aus patulin-minus Mutanten von *Penicillium urticae* (Sekiguchi et al. [40]). Die Verbindung zeigt schwach antibiotische Aktivität; aufgrund der engen strukturellen Verwandtschaft mit den Cladospoliden A und B⁴⁾ werden auch phytotoxische Wirkungen erwartet.



Patulolid A



Cladospolid A



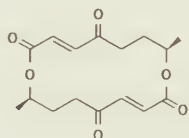
Cladospolid B

Die letzteren wurden von Hirota et al. [41] aus *Cladosporium cladosporoides* isoliert und strukturell aufgeklärt. Das Cladospolid A zeichnet sich durch eine wachstum-inhibierende Wirkung auf die Wurzeln von Lattich-Setzlingen aus. Das Cladospolid B, welches sich nur in der Konfiguration der Doppelbindung von Cladospolid A unterscheidet, wirkt genau entgegengesetzt; es regt das Wachstum der Lattich-Wurzeln an.

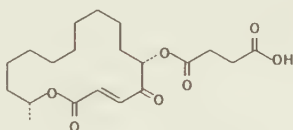
4) Obwohl es sich bei den Cladospoliden A und B nicht um α,β -ungesättigte γ -Oxolactone handelt, werden diese hier ebenfalls vorgestellt. Aufgrund ihrer engen strukturellen Verwandtschaft mit dem Patulolid A ist anzunehmen, dass sie synthetisch weitgehend auf demselben Weg wie dieses zugänglich sein könnten.

1.2.3. 16-gliedrige Lactone

Das 16-gliedrige Dilacton Pyrenophorin wurde erstmals von *Ishibashi et al.* aus Zellkultur-Filtraten des pflanzen-pathogenen Pilzes *Pyrenophora avenae* [42a] und später aus *Stemphylium radicinum* [42b] isoliert. Die Verbindung ist wegen ihrer cytostatischen und antifungalen Wirkung von Interesse. Ihre Struktur, ursprünglich falsch angegeben, wurde später korrigiert [42c], wobei die absoluten Konfigurationen der beiden Chiralitätszentren im natürlichen (-)-Pyrenophorin erst 1977 durch die enantioselektive Totalsynthese von *Seebach et al.* [43b] als (R,R) aufgeklärt wurde. Die erste Synthese des (±)-Pyrenophorins (sowie des meso-Pyrenophorins) wurde bereits 1972 von *Colvin et al.* [43a] durchgeführt.



Pyrenophorin



A26771B **101**

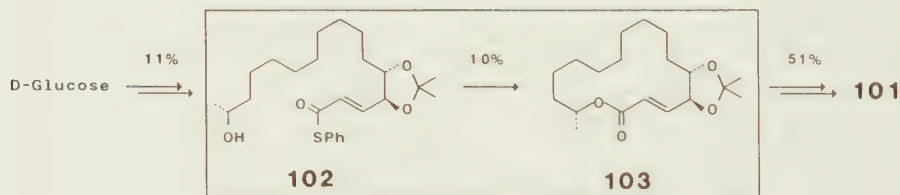
Das 16-gliedrige Lacton-Antibioticum A 26771 B (**101**), welches von *Michel et al.* [44] aus *Penicillium turbatum* (Westling) isoliert wurde, besitzt neben antibiotischen auch antifungale Eigenschaften. Seine Struktur wurde bereits in [44] richtig angegeben; die absoluten Konfigurationen bestimmten aber erst 1980 *Tatsuta et al.* [45] durch eine enantioselektive Synthese.

Es sind einige weitere Synthesen für das Antibiotikum A 26771 B (**101**) bekannt [46-50], die im folgenden näher betrachtet werden. Besonderes Augenmerk ist dabei auf die ringbildenden Schlüsselschritte gerichtet.

1.3. Bekannte Synthesen des Antibiotikums A 26771 B

1.3.1. Enantioselektive Synthese

Die erste⁵⁾ und gleichzeitig stereospezifische Synthese des Lacton-Antibiotikums A 26771 B (**101**) gelang *Tatsuta et al.* [45a] im Jahre 1980. Durch sie wurde gleichzeitig die vermutete absolute Konfiguration von natürlichem **101** als (5*S*,15*R*) bestätigt.



Schema 23

Ausgehend von D-Glucose wurde über 17 Stufen mit einer Ausbeute von insgesamt 11% das enantiomerenreine (4*S*,5*S*,15*R*)-Hydroxycarbonsäure-Derivat **102** aufgebaut (Schema 23). Dieses wurde durch Behandlung mit $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Ag}$ zum Lacton **103** cyclisiert, welches in zwei weiteren Stufen mit 51% Ausbeute in das Zielmolekül (5*S*,15*R*)-**101** übergeführt wurde. Da der Lactonisierungsschritt nur mit einer maximalen Ausbeute

5) *Hase et al.* [46] publizierten bereits 1979 eine Synthese des Methyl-esters von **101**.

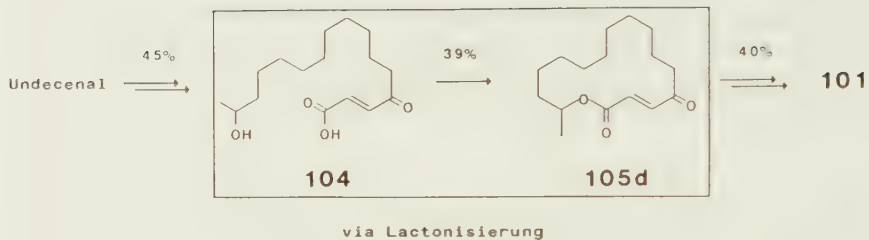
von 10% durchgeführt werden konnte, blieb die Gesamtausbeute an enantiomerenreinem **101** mit knapp 0,6% (ausgehend von D-Glucose) bescheiden klein. Bei einer von den gleichen Autoren später publizierten, auf demselben Prinzip beruhenden Synthese, konnte die Ausbeute an **101** noch auf 3,2% verbessert werden [45b].

1.3.2. Synthesen des Racemates

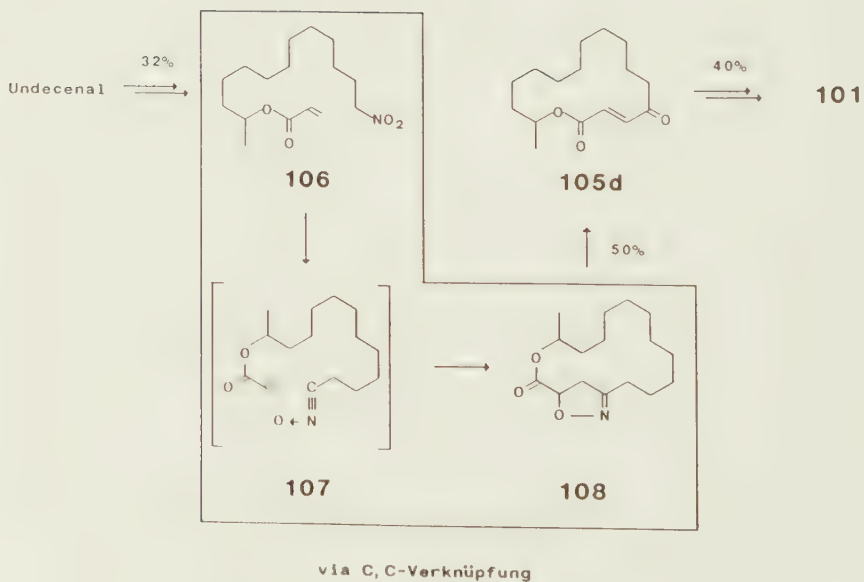
Das Antibiotikum **101** ist in racemischer Form schon verschiedentlich synthetisiert worden [47-50]. Das macrocyclische Gerüst wurde dabei, wie bei der oben besprochenen Synthese von *Tatsuta et al.*, durch eine Ringschlussreaktionen aufgebaut. Dazu standen prinzipiell zwei Möglichkeiten zur Verfügung: Die Cyclisierung konnte (1) durch Lactonisierung einer geeigneten Hydroxycarbonsäure oder (2) durch intramolekulare, endständige C,C-Verknüpfung eines Ester-Vorläufers bewerkstelligt werden.

Eine gute Vergleichsmöglichkeit für diese beiden Wege bieten die Arbeiten von *Asaoka et al.* [47] aus den Jahren 1980 und 1982, in denen, ausgehend von demselben Startmaterial, die Synthese von **101** über die gemeinsame Schlüsselverbindung **105d** beschrieben wurden (Schema 24). Der grosse Ring von **105d** konnte dabei einmal durch Lactonisierung und einmal durch C,C-Verknüpfung aufgebaut werden.

Auf dem ersten Weg lactonisierten sie die nach sechs Stufen aus 10-Undecenal in einer Ausbeute von insgesamt 45% erhaltene Hydroxycarbonsäure **104** durch Behandlung derselben mit Dimethylformamid-dineopentylacetal zu **105d** (Schema 24). Der Cyclisierungsschritt verlief jedoch mit der kleinen Ausbeute von 39%, sodass die Gesamtausbeute an **105d** über alle Stufen nur bescheidene 17% betrug.



Schema 24



Schema 25

Für den zweiten Weg wurde der Nitro-Ester **106** als Cyclisierungs-Vorläufer in einer Gesamtausbeute von 32% (über acht Stufen) synthetisiert (Schema 25). Dieser bildete durch Behandlung mit *p*-Chlorphenylisocyanat intermediär ein Nitriloxid **107**, welches sofort in einer intramolekularen, 1,3-dipolaren Cycloaddition mit der Doppelbindung des Acrylester-Teils zum Lacton **108** weiterreagierte. Die Ausbeute bei dieser Cyclisierungsreaktion war mit 50% zwar befriedigend, aber ebenfalls nicht hoch. Durch Ueberführung der Verbindung **108** in **105d** in zwei weiteren Stufen (73%) konnte letztere mit einer Gesamtausbeute von 12% erhalten werden.

Die Transformation von **105d** in das Antibiotikum A 26771 B (**101**) durch Einführung der Bernsteinsäure-Einheit am Kohlenstoffatom C(5) erfolgte in zwei weiteren Schritten mit einer Ausbeute von 40% (Schema 25). Somit betrug die Gesamtausbeute an **101** 7 resp. 5%.

Vergleicht man nur diese beiden Ausbeuten, so ist man geneigt, der Lactonisierungsmethode den Vorzug zu geben. Wie man jedoch aus den oben beschriebenen Arbeiten sowie aus den im vorhergehenden Abschnitt betrachteten Arbeiten von *Tatsuta et al.* [45] deutlich erkennen kann, sind die tiefen Ausbeuten an **101** letztlich auf die schlechten Ausbeuten bei der Cyclisierungsreaktion zurückzuführen. Aber gerade bei diesem Schritt, welcher bei Synthesen macrocyclischer Verbindungen aus acyclischen Vorläufern ein generelles Problem darstellt, ist die oben beschriebene Synthese von **101** via C,C-Verknüpfung der entsprechenden Synthese via Lactonisierung überlegen. Die kleinere Gesamtausbeute an **101** bei der Synthese via C,C-Verknüpfung erklärt sich daraus, dass deren Synthesesequenz um insgesamt vier Stufen grösser ist als diejenige des Alternativweges.

Viele Versuche sind unternommen worden, um die Ausbeuten bei den Ringschlussreaktionen unter Bildung macrocyclischer Verbindungen zu verbessern; deren Erfolg zeigte sich auch in verbesserten Synthesen von **101**.

Fujisawa *et al.* [48] haben einige neu entwickelte Lactonisierungsmethoden [51][52] für die Synthese von **101** getestet. Schliesslich gelang es ihnen analog [52], eine Hydroxycarbonsäure mit einer Ausbeute von 91% zum entsprechenden Lacton zu cyclisieren und dieses Produkt in **101** überzuführen (Gesamtausbeute 19%).

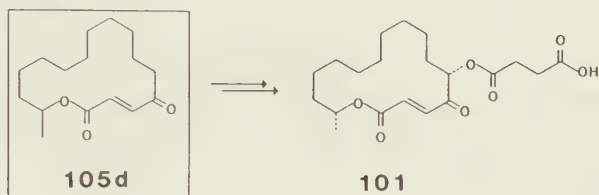
Mit der eleganten Synthese der Verbindung **101** von *Trost et al.* [49] - durch Palladium-unterstützte Macrocyclisierung eines seco-Esters und anschliessender Transformation dieser Verbindung in die Zielstruktur - wurde ein bedeutender Beitrag zur Synthese macrocyclischer Verbindungen via C,C-Verknüpfung geleistet. Der Cyclisierungsschritt verlief maximal mit einer Ausbeute von 84%, die jedoch nicht reproduzierbar war; mit der reproduzierbaren Ausbeute von ca. 60% wurde die Verbindung **101** aber immer noch mit insgesamt 14% Ausbeute erhalten.

2. Eigene Arbeiten

2.1. Syntheseziel

Wie die Synthese des Antibiotikums A 26771 B (**101**) durch *Asaoka et al.* [47] gezeigt hat, ist durch Herstellung des einfachen α,β -ungesättigten γ Oxolactons **105d** formal auch **101** zugänglich. Ebenso ist es denkbar, dass auch die anderen Macrolide der oben besprochenen Klasse durch Modifikation eines in der Ringgrösse angepassten, der Verbindung

105d entsprechenden α,β -ungesättigten γ -Oxolactons hergestellt werden könnten.



Schema 26

Für die Erarbeitung einer allgemeinen Synthese für derartige Verbindungen wurde die **105d** als primäres Zielmolekül gewählt. Würde dieses erste Syntheseziel mit einer neuen Synthesesequenz erreicht, so sollten in der Folge auch die kleineren Lactone auf demselben oder auf leicht modifiziertem Weg zugänglich sein.

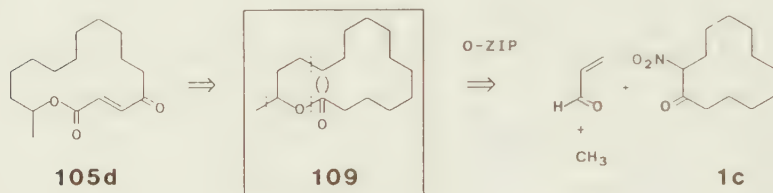
2.2. Retrosynthetische Betrachtungen

2.2.1. Retrosynthese I

Wie in Schema 27 dargestellt, kann man sich die Synthese der Verbindung **105d** durch Funktionalisierung eines einfachen Lactons **109** vorstellen. Die Synthese von **109** (und entsprechender kleinerer Lactone), ausgehend von dem um vier Ringglieder kleineren 2-Nitroketon **1c** und Acrylaldehyd durch Verwendung der $[n+4]$ -O-ZIP-Reaktion, ist bereits eingehend untersucht worden [11] (vgl. auch A/I.4.2.2).

Die Transformation von **109** in **105d** sollte keine grossen Probleme bieten. Durch α -Phenylselenierung und oxidative Elimination müsste ein

entsprechender α,β -ungesättigter Ester zugänglich sein, welcher nach der von *Bestmann et al.* [50] beschriebenen Methode durch Allyloxidation mit SeO_2 in **105d** übergeführt werden könnte.



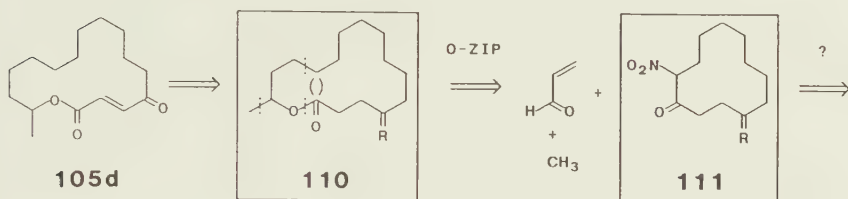
Schema 27

Der hier vorgeschlagene Syntheseweg ist jedoch wenig attraktiv. Einerseits würde beim Begehen dieses Weges kein neues Synthesekonzept erarbeitet, sondern lediglich eine bekannte Synthese um zwei Stufen verlängert, und andererseits hätte die Synthese einen empfindlichen Schönheitsfehler: Die einzige funktionelle Gruppe im Ausgangsmaterial neben dem Keton, nämlich die Nitro-Gruppe, könnte nur für die Ringerweiterungsreaktion Verwendung finden. Sie müsste in der Folge wieder mühsam entfernt werden (meist wurde die Transformation $\text{CHNO}_2 \rightarrow \text{CH}_2$ über drei Stufen bewerkstelligt [11]); statt dessen wäre an einer anderen Stelle im Molekül eine funktionelle Gruppe neu einzuführen.

2.2.2. Retrosynthese II

Eine zweite retrosynthetische Analyse von **105d** ist in Schema 28 dargestellt. Es wäre denkbar, dass als synthetischer Vorläufer von **105d** ein 2-Nitroketon der Art **111**, welches die für das Zielmolekül notwendige γ -Funktionalität bereits besäße, verwendet würde. Ausgehend von

einer solchen Verbindung müsste durch die [n+4]-O-ZIP-Reaktion ein Lacton der Art **110** zugänglich sein, welches in **105d** übergeführt werden müsste.



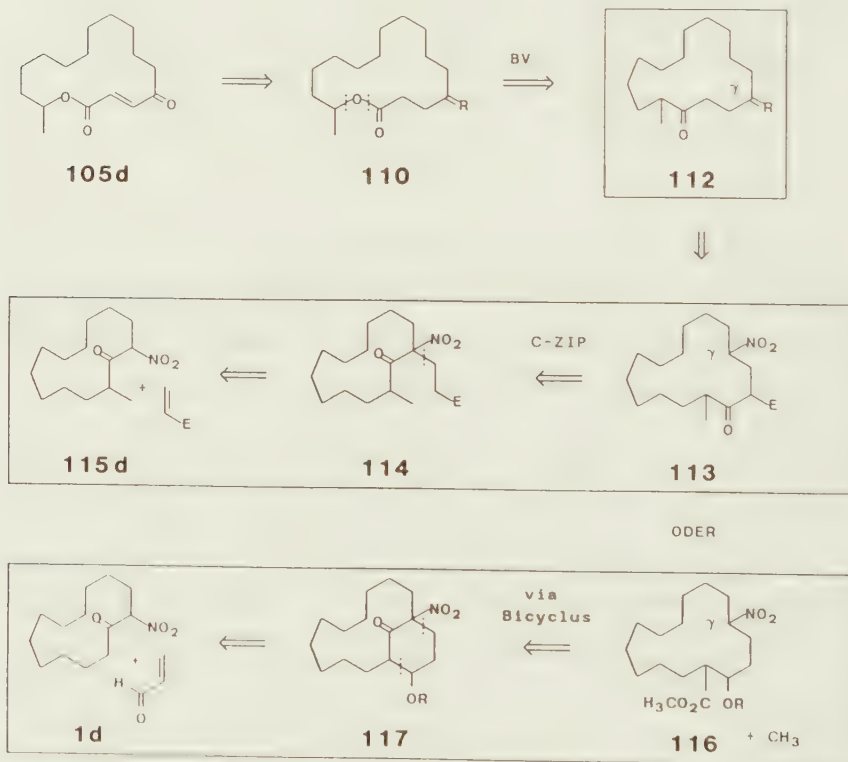
Schema 28

Der Vorteil des hieraus resultierenden Syntheseweges bestünde darin, dass die O-ZIP-Reaktion erstmals an etwas komplexeren 2-Nitroketon-Verbindungen erprobt würde. Dies wird früher oder später unerlässlich sein, will man zur Synthese noch komplexerer Macrolide übergehen.

Dieser zweite Weg hätte aber folgende Nachteile: Wie beim ersten Weg bliebe die Nitro-Hilfsgruppe nach dem Ringerweiterungsschritt ohne weitere Funktion, sodass sie, wie oben beschrieben, anschliessend ebenfalls entfernt werden müsste. Zudem scheint die Synthese eines geeigneten 2-Nitroketons **111** sehr aufwendig zu sein. Die Einführung eines γ' -Substituenten in das nicht weiter substituierte α -Nitroketon **1c** ist nicht trivial, da diese γ' -Stellung in keiner Art aktiviert ist. Andererseits wäre die α' -Nitrierung eines γ -funktionalisierten Ketons (welches nicht käuflich ist) von erheblichen regiochemischen Problemen begleitet.

2.2.3. Retrosynthese III

In Schema 29 ist eine dritte Möglichkeit zur Retrosynthese von **105d** aufgezeigt. Als Vorläufer des Lactons **110** wäre ein α -Methylketon des Typs **112** denkbar. Dieses könnte durch Modifikation der funktionellen Gruppen aus einer Verbindung des Typs **113** oder **116** entstanden sein.



Schema 29

Die Verbindungen des Typs **113** liessen sich eventuell durch eine [n+2]-C-ZIP Reaktion (über ein 4-gliedriges Zwischenprodukt) aus den Verbindungen des Typs **114** und letztlich aus dem α -Methyl- α' -nitroke-

ton **115d** gewinnen, während man sich für die Verbindungen des Typs **116** bicyclische Vorläufer der Art **117** vorstellen könnte, welche ihrerseits aus 2-Nitrocyclotridecanon (**1d**) zugänglich wären.

Das aus dieser Betrachtung resultierende Synthesekonzept würde sich von den beiden vorherigen durch die folgenden wesentlichen Punkte unterscheiden:

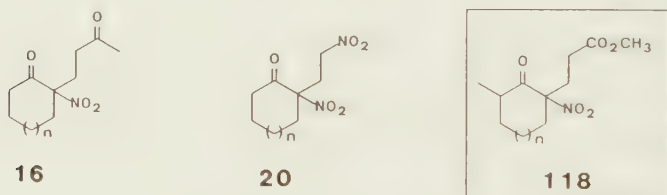
1. Eine der Schlüsselverbindungen, nämlich die Verbindung des Typs **112**, wäre synthetisch auf zwei Wegen erreichbar; führte ein Weg nicht zum gewünschten Ziel, könnte ein Alternativweg eingeschlagen werden.
2. Die für die Ringerweiterungsreaktion eingeführte Nitro-Hilfsgruppe könnte nach diesem Schlüsselschritt weiter als Vorläufer für die im Zielmolekül erforderliche γ -Funktionalität verwendet werden.
3. Die bisher weniger beachteten $[n+2]$ -C-ZIP-Reaktionen und Ringöffnungsreaktionen an bicyclischen Verbindungen des Typs **117** könnten detaillierter untersucht und erstmals bei einer Naturstoffsynthese angewendet werden.
4. Durch diese Synthesesequenz würden nicht nur macrocyclische Lactone, sondern, wenn die *Baeyer-Villiger*-Oxidation weggelassen wird, gleichzeitig auch macrocyclische Ketone zugänglich.

Diese Ueberlegungen waren schliesslich ausschlaggebend dafür, dass in der Folge die Synthese macrocyclischer α,β -ungesättigter γ -Oxolactone, basierend auf der Retrosynthese III, erarbeitet wurde, obwohl objektiv

gesehen eine Synthese auf dem Weg I (Funktionalisieren eines unsubstituierten Lactonvorläufers) einfacher hätte durchgeführt werden können.

2.3. [n+2]-C-ZIP-Reaktion

Die [n+2]-C-ZIP-Reaktion wurde, wie bereits in A/I.4.2.4 berichtet, von *Lorenzi-Riatsch et al.* [16] bei der Basenbehandlung von Verbindungen des Typs **16** als Nebenreaktion beobachtet und von *Huggenberg* [17] anhand der Verbindungen des Typs **20** näher studiert (Schema 30). Die folgenden Untersuchungen beschäftigen sich mit der Synthese und Ringerweiterung der Verbindungen des Typs **118**⁶⁾.



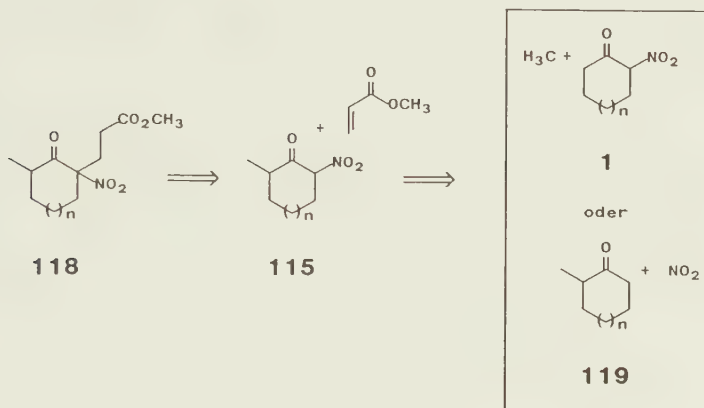
Schema 30

2.3.1. Synthese der ZIP-Vorläufer

Die Umlagerungsvorläufer des Typs **118** konnten durch *Michael*-Reaktion von α Methyl α' -nitroketonen des Typs **115** mit Acrylsäure-methylester hergestellt werden (Schema 31). Die Verbindungen des Typs **115** ihrerseits könnten auf zwei Wegen zugänglich sein: (1) durch α' -Methylierung des Doppelanions eines α -Nitrocycloalkanons des Typs **1** mit CH_3I

6) Unabhängig davon wurden die analogen α' -unsubstituierten α -Nitroketon-Derivate **21a-c** von *Huggenberg* [17] untersucht.

oder (2) durch selektive α' -Nitrierung eines α -Methylketons des Typs **119** [53].

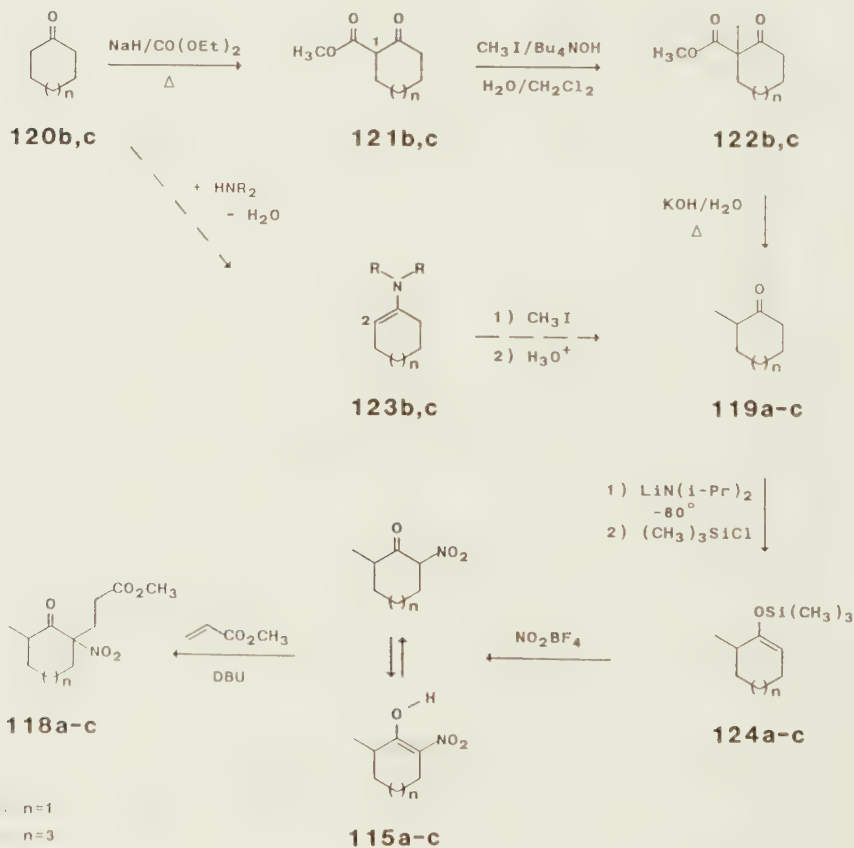


Schema 31

Vorversuche mit 2-Nitrocyclododecanon (**1c**) zeigten, dass die Alkylierung von Doppelanionen solcher Verbindungen mit CH_3I keinen attraktiven Weg zur Synthese von Verbindungen des Typs **115** darstellte. Die Behandlung von **1c** mit 2,5 äquivalenten $\text{LiN}(i\text{-Pr})_2$ in Anwesenheit von Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPTA) und 10 äquivalenten CH_3I [53] führte zu komplexen Gemischen mit nur kleinen Produktanteilen. Auf eine Optimierung dieser Reaktion wurde in der Folge verzichtet.

Die Synthese der Verbindungen des Typs **115** konnte schliesslich mühelos auf dem zweiten Weg realisiert werden (Schema 32). Zuerst wurden die nicht käuflichen Methylketone **119b,c** in drei Stufen, ausgehend von den unsubstituierten Ketonen **120b,c**, hergestellt. Durch α -Acylierung der letzteren mit Diethylcarbonat [54] konnten die β -Ketoester **121b,c** (**121b**: 92%; **121c**: 94%) in sehr guten Ausbeuten gewonnen werden. Diese liessen sich einfach in einer Zweiphasenreaktion ($\text{CH}_3\text{I}/$

Bu₄NOH in CH₂Cl₂/H₂O an C(1) methylieren [55]. Die so gewonnenen Verbindungen **122b,c** (**122b**: 97%; **122c**: 98%) lieferten nach Verseifung des Esters mit KOH in EtOH/H₂O unter gleichzeitiger Decarboxylierung die gewünschten Ketone **119b,c** (**119b**: 91%; **119c** 98%) mit insgesamt 81 bzw. 90% Ausbeute.



a. n=1
b. n=3
c. n=7

Schema 32

Ein zweistufiger Alternativweg zu der oben beschriebenen Synthese α -monoalkylierter Ketone ist von *Stork et al.* [56] publiziert worden. Die Verbindungen **120** würden dabei vorerst in die Enamine **123** übergeführt und anschliessend selektiv an C(2) monoalkyliert. Da aber bei den publizierten Beispielen die beiden Reaktionsschritte, insbesondere der Alkylierungsschritt, nicht zu 100% abliefen, wurde bei dieser Methode immer ein Gemisch von Ausgangs- und Produktketon erhalten. Ein solches Gemisch kann aber oft, besonders bei Ketonen mit grossem aliphatischem Teil, nur schwer aufgetrennt werden⁷⁾. Deshalb ist diesem zweistufigen Weg der eingangs beschriebene, etwas längere dreistufige vorzuziehen. Dort sind die einzelnen Experimente wenig aufwendig und die Produkte lassen sich durchwegs auf einfache Weise reinigen.

Eine direkte α' -Nitrierung von Ketonen der Art **119** ist in der Literatur nicht beschrieben. Die üblichen Nitrierungsmethoden, via Enolacetate oder Lithiumenolate [2], schieden von vorneherein aus, da sie bevorzugt zu den unerwünschten α -Nitro-Regioisomeren führen würden. Durch Abfangen der unter kinetischer Kontrolle gebildeten Lithiumenolate von **119a-c** ($\text{LiN}(i\text{-Pr})_2/\text{THF}/-80^\circ$) mit $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$ wurden jedoch die Silylenolether **124a-c** (**124a**: 90%; **124b**: 93%; **124c**: 98%) erhalten, welche als α' -Anion-Aequivalente eingesetzt werden konnten. Die

7) Bei der Synthese von Cyclotridecanon aus Cyclododecanon durch Ring-erweiterung mit Diazomethan nach *Heiss et al.* [69] erhielt *Wälchli* [15] ein Produkt, welches durch Ausgangsmaterial und Folgeprodukte (Cyclotetradecanon, -pentadecanon etc.) verunreinigt war. Weder destillativ noch chromatographisch konnte dieses Gemisch aufgetrennt werden.

Reaktionen dieser Verbindungen mit NO_2BF_4 [53] lieferten mit guten Ausbeuten die gewünschten Nitroverbindungen **115a-c** (**115a**: 86%; **115b**: 72%; **115c**: 77%).

Im ^1H -NMR-Spektrum der als Öle vorliegenden Verbindungen **115a,b** ist zu erkennen, dass es sich bei ihnen je um das Gemisch der beiden möglichen Diastereoisomeren und der Enolform handelt. Dies sei anhand der Signale ihrer Enol- resp. CHNO_2 -Protonen verdeutlicht: Im Spektrum des Verbindungs-Gemisches **115a** findet man für das Enol-Proton ein etwas verbreitertes Singulett bei 14,25 ppm sowie bei 5,39 ppm (*dd*, $J = 12,4, 6,0$ Hz, Keton 1) und 5,06 ppm (*t*, $J = 5,2$ Hz, Keton 2) zwei Signale für die CHNO_2 -Protonen der beiden Keton-Formen. Die Integration dieser Signale ergab ein Verhältnis der einzelnen Komponenten von ca. 2 (Enol): 2 (Keton 1) : 1 (Keton 2). Bei **115b** liegen die entsprechenden Absorptionen bei 15,33 ppm (*d*, $J = 0,7$ Hz, Enol), 5,55 ppm (*dd*, $J = 10,1, 4,2$ Hz, Keton 1) und 5,29 (*sym. m*, Keton 2) mit einem Integrationsverhältnis von ca. 4 (Enol): 9 (Keton 1): 7 (Keton 2).

Interessanterweise handelt es sich beim kristallinen **115c** (Schmp. $87,0-87,6^\circ$) um ein isomerenfreies Produkt. Sein ^1H -NMR-Spektrum zeigt für das CHNO_2 -Proton nur ein Signal, nämlich bei 5,57 ppm (*dd*, $J = 8,6, 3,9$ Hz); im Bereich der Absorptionen von Enol-Protonen wurde kein Signal beobachtet. Da für die CH_3 -Gruppe ebenfalls nur ein Signal registriert wurde (1,18 ppm (*d*, $J = 7,0$ Hz)), konnte ein zufälliges Zusammenfallen zweier CHNO_2 -Protonen-Signale ausgeschlossen werden.

Über die Stereoselektivität der Nitrierungsreaktion kann keine Aussage gemacht werden, da jeweils die beiden Diastereoisomeren via Enol-Form miteinander im Gleichgewicht stehen können. Die Spektren der Ver-

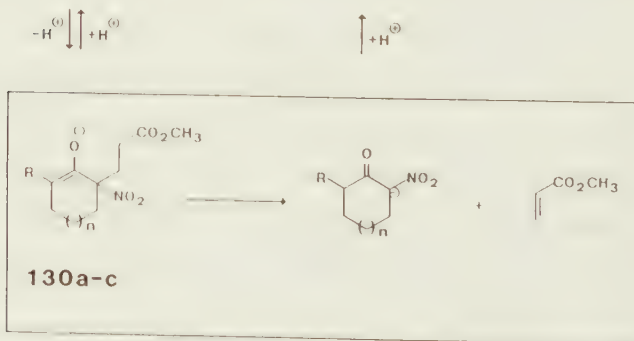
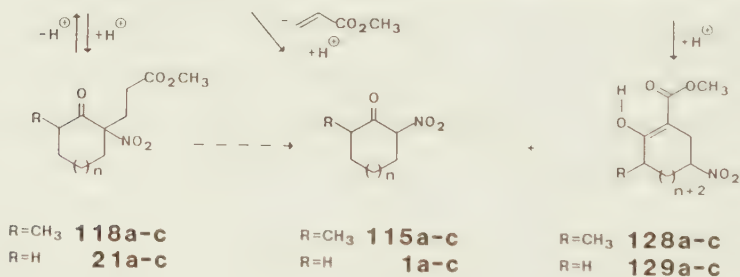
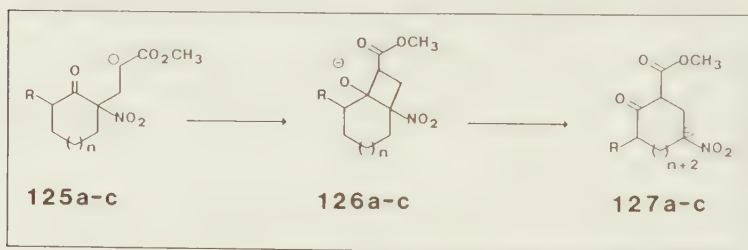
bindungs-Gemische **115a,b**, resp. die daraus abgeleiteten mengenmässigen Zusammensetzungen, widerspiegeln deshalb nicht notgedrungen die Selektivität einer Reaktion, sondern eher die Lage eines Gleichgewichtes. Ebenso kann die Tatsache, dass es sich bei **115c** nur um eines der möglichen Diastereoisomeren handelt, nicht unbedingt als Kriterium für eine selektive Reaktion gewertet werden; die einheitliche Verbindung könnte durch selektives Kristallisieren aus einem Gleichgewichts-Gemisch entstanden oder einfach die thermodynamisch günstigste Form sein.

Die Reaktion der Verbindungen **115a-c** mit Acrylsäure-methylester und DBU als Base in CH_3CN schloss die Synthese der Ringerweiterungs-Vorläufer **118a-c** (**118a**: 86%; **118b**: 75%; **118c**: 92%) ab. Unerwarteterweise fielen die Verbindungen **118a,c** praktisch isomerenrein an, während von **118b** die zwei möglichen Diastereoisomeren in einem Verhältnis von fast 1:1 gebildet wurden.

Erstaunlich verschieden ist das chromatographische Verhalten der beiden Isomeren von **118b**. Die R_f -Werte für die Dünnschicht-Chromatographie ($\text{Et}_2\text{O}/\text{Hexan}$ 1:1, mit Merck DC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F-254) betragen 0,40 für das eine resp. 0,25 für das andere Diastereoisomere. Als Grund für diese aussergewöhnlich grosse Differenz der R_f -Werte könnte angenommen werden, dass durch die verschiedene gegenseitige Anordnung der sperrigen Reste, CH_3 und $\text{C}_2\text{H}_4\text{CO}_2\text{CH}_3$ entweder cis oder trans, der Achtring mit den polaren Gruppen (C=O und NO_2) in völlig verschiedene Konformationen gedrängt wird.

2.3.2. Umlagerungsversuche

Die Verbindungen **118a-c** wurden mit verschiedenen Basen behandelt, um die für die [n+2]-Ringerweiterung notwendigen Carbanionen des Typs **125** durch α -Deprotonierung des Methylesters zu erzeugen (Schema 33).



a: n=1
b: n=3
c: n=7

Schema 33

Diese Anionen sollten über die bicyclischen viergliedrigen Zwischenstufen des Typs **126** zu den Anionen des Typs **127** umlagern. Durch Protonierung müssten daraus die β -Ketoester **128a-c** entstehen. Nach langsamem Zutropfen von *t*-BuOK in eine Lösung von **118a-c** in THF bei -80° , der besten der untersuchten Reaktionsbedingungen, und anschliessender saurer Aufarbeitung wurden jedoch unerwarteterweise nur sehr geringe oder gar keine Ausbeuten an **128a-c** (**128a**: 40%; **128b**: Spuren; **128c**: 0%) erhalten. Es zeigte sich, dass bei den grösseren Ringen (8-Ring und grösser) bevorzugt die Retro-Michael-Reaktion zu den Verbindungen **115b,c** ablief. Ähnliche Resultate erhielt *Huggenberg* bei den Umlagerungsversuchen der entsprechenden α' -unsubstituierten α -Nitroketon-Derivaten **21a-c** [17]⁸⁾. Die Ergebnisse beider Arbeiten sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Ein Versuch zur Erklärung der schlechten Ausbeuten dieser Ringerweiterungsreaktionen wurde bereits von *Huggenberg* unternommen. Er vermutet, dass die Verbindungen **21a-c** bevorzugt in α -Stellung zum Keton deprotoniert und dadurch Spezies der Art **130** gebildet werden, welche für die ZIP-Reaktion blockiert sind. Tatsächlich dürften α -Keton-Protonen acider sein als solche in α -Stellung zu einem Ester. Die obige Annahme erklärt aber nicht die relativ gute Ausbeute an **128a** (40%), die wir erhielten. Würde durch Basenbehandlung tatsächlich primär das thermodynamisch stabilere Carbanion gebildet, so dürfte die Reaktion mit dem 6-Ring-Derivat **118a** keine Ausnahme bilden und müsste ebenfalls zu den Retro-Michael-Produkten führen; diese wurden jedoch kaum beobachtet.

8) Diese Untersuchungen wurden unabhängig von der hier präsentierten Arbeit durchgeführt.

Bei den aus der Reaktion mit **118a** fehlenden 60% an Produkten handelt es sich um polymeres Material, vermutlich vorwiegend um Zersetzungsprodukte von **128a**⁹⁾.

Tabelle 1

Ausgangsmaterial		Versuchsbedingungen		Produkte-Gemisch	
R	n				
118a	CH ₃	1	i	128a (40%)	115a (0%, DC)
21a	H	1	ii	129a (5,2%)	1a (0%)
118b	CH ₃	3	i	128b (Spuren, DC)	115b (quant., DC)
21b	H	3	ii	129b (5,2%)	1b (28%)
118c	CH ₃	7	i	128c (0%, DC)	115c (quant., DC)
21c	H	7	ii	129c (0%)	1c (76%)

- i) Zugabe von *t*-BuOK zu **118a-c** in THF bei -80° und anschliessendes Erwärmen auf -40°, Aufarbeitung mit AcOH.
- ii) Zugabe von **21a-c** zu *t*-BuOK in THF bei 23°, Aufarbeitung mit AcOH [17].

- 9) Das Nitroketon **115a** wird unter den verwendeten Reaktionsbedingungen, wie ein Blindversuch zeigte, nur wenig zersetzt.

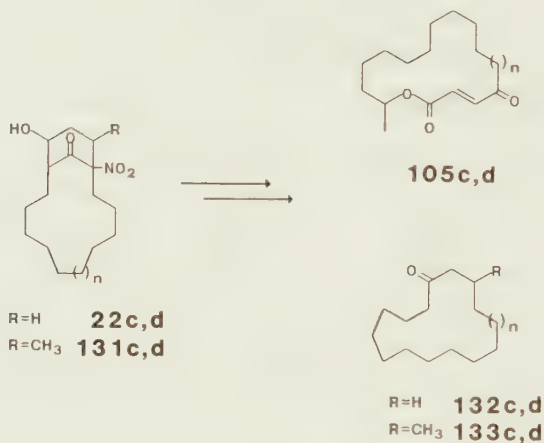
Wir sind der Meinung, dass bei den von uns verwendeten Reaktionsbedingungen - Behandlung einer Verbindung des Typs **118** mit Base bei -80° - kinetisch kontrolliert tatsächlich zuerst das gewünschte Carbanion des Typs **125** gebildet wurde, welches im Falle des 6-Ring-Derivates direkt via postuliertem Zwischenprodukt **126a** zum [n+2]-erweiterten Carbocyc-
lus **128a** weiterreagierte. Bei den grösseren Ringen könnte die Aktivierungsenergie zur Bildung der bicyclischen Zwischenstufen aus sterischen Gründen erhöht sein, sodass die erwünschte [n+2]-Ringerweiterung bei dieser Temperatur nicht ablaufen konnte. Bei Temperaturerhöhung könnten in der Folge aus den Anionen des Typs **125** direkt, oder, wie *Huggenberg* postuliert hatte, über die thermodynamisch günstigeren Carbanionen **130**, die Retro-Michael-Produkte **115b,c** gebildet worden sein.

Auf eine weitere Untersuchung der [n+2]-C-ZIP-Reaktion und auf die Durchführung von Folgereaktionen mit **128a** wurde verzichtet, da eine wesentliche Verbesserung des Ringerweiterungsschrittes nicht erwartet werden konnte und somit ein allgemeiner Zugang zu den angestrebten ringerweiterten Carbocyclen auf diesem Wege nicht realisierbar schien.

2.4. [n+2]-Ringerweiterung via Bicyclen

Wie bereits früher berichtet (A/I.4.3, Schema 7), konnten durch Öffnen bicyclischer Verbindungen des Typs **23** und **26** zum Teil die entsprechenden [n+2]-erweiterten Carbocyclen des Typs **24** und **27** erhalten werden. Die folgenden Untersuchungen beschäftigen sich mit der Synthese und Ringöffnung der Verbindungen des Typs **22c,d** und **131c,d**, sowie mit deren anschliessenden Ueberführung in das α,β -ungesättigte γ -Oxo-

lacton **105d**, Exalton[®] (**132d**) und Muscon (**133d**) bzw. in deren um ein Ringglied kleinere Homologe **105c**, **132c** und **133c** (Schema 34).

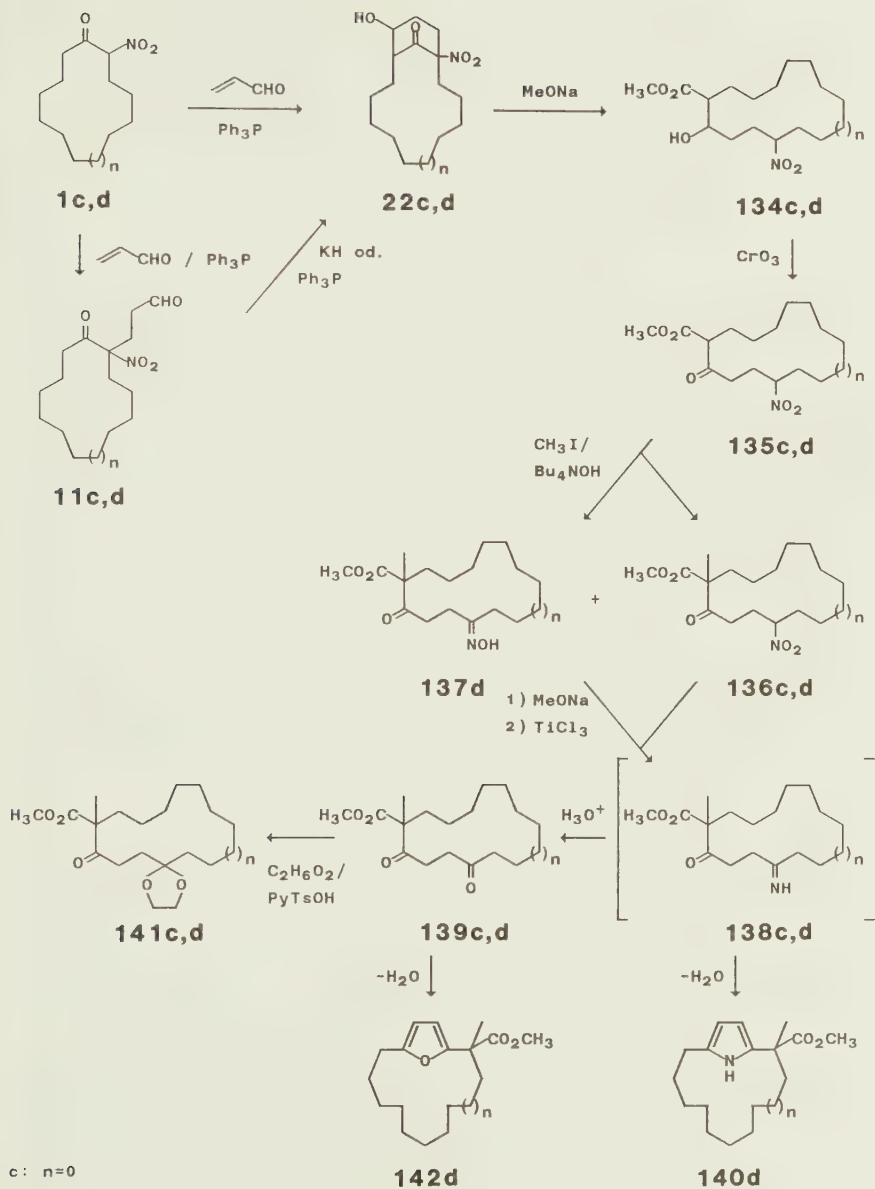


Schema 34

2.4.1. Formale Synthese des Antibiotikums A 26771 B

Als Ausgangsmaterial für die folgenden Synthesen dienten die einfachen 2-Nitrocycloalkanone **1c,d**, welche ihrerseits durch Anwendung bekannter Methoden [2] aus Cyclododecanon resp. Cyclotridecanon hergestellt wurden. Da das 13-Ring-Keton vergleichsweise sehr viel teurer ist (5 g: 86,00 \$, Aldrich 1987) als das 12-Ring-Keton (100 g: 13,20 \$, Aldrich 1987), wurden alle nachstehend besprochenen Reaktionen vorerst mit dem billigeren Ausgangsmaterial getestet.

Die Nitroketone **1c,d** wurden analog *Lorenzi-Riatsch et al.* [18][19] mit Acrylaldehyd in einer *Michael*- und anschließenden intramolekularen Aldol-Reaktion direkt in die bicyclischen Verbindungen **22c,d** (**22c**: 73%; **22d**: 82%) übergeführt (Schema 35). Als Base wurde Ph_3P



Schema 35

verwendet, welches sich bereits früher als äusserst effizienter Katalysator für Michael-Reaktionen erwiesen hat. Der in [18] ebenfalls beschriebene zweistufige Weg zur Synthese der Verbindungen **22c,d** (mit Isolierung der Michael-Zwischenprodukte **11c,d**) wurde auch begangen. Er war jedoch nicht vorteilhaft, da die Gesamtausbeuten etwa gleich hoch blieben wie beim direkten Weg, aber eine zusätzliche Reinigungsprozedur durchgeführt werden musste.

Die Verbindungen **22c,d** lieferten durch Behandlung mit MeONa in MeOH in einer sehr raschen Reaktion mit guten Ausbeuten die ϵ -Nitroester-Derivate **134c,d** (**134c**: 94%; **134d**: 98%). Während **134c** aus Et₂O/Hexan farblose Nadeln (Schmp. 90,8-95,6°) ergab, konnte **134d** nicht kristallisiert werden. Sowohl **134c** als auch **134d** fiel als Gemisch zweier Diastereoisomeren an, deren Mengenverhältnisse aus ¹³C-NMR-Daten geschätzt wurden (**134c**: ca. 5:4; **134d**: ca. 1:1).

Wie erwartet wurde die Transformation der NO₂-Gruppe zu einer OH-Gruppe, ohne Oeffnung des Bicyclus analog zu der von Lorenzi-Riatsch et al. durchgeführten Reaktion an **23c** (vgl. A/I.4.3 und [19]) nicht beobachtet.

Durch CrO₃ Oxidation der Verbindungen **134c,d** konnten die β -Ketoester vom Typ **135c,d**, wiederum als Gemisch zweier Diastereomeren, erhalten werden (**135c**: 86%, farblose Nadeln, Schmp. (Et₂O/Hexan): 46,7-48,6° und 78,5-84,6°, Diastereoisomerenverhältnis aus ¹³C-NMR-Daten ca. 3:1; **135d**: 88%, farbloses Oel, Diastereoisomerenverhältnis ca. 1:1). Die selektive Methylierung der Verbindungen **135c,d** an C(1) in einer Zweiphasenreaktion (CH₃I/Bu₄NOH in CH₂Cl₂/H₂O [55]) führten zu den Verbindungen **136c,d** (**136c**: farbloses Oel, nur ein Diastereoisomer; **136d**:

blassgelbes Oel, zwei Diastereoisomere ca. 4:3). Während die Transformation **135c**→**136c** (71%) reproduzierbar ohne nennenswerte Bildung definierter Nebenprodukte durchgeführt werden konnte, wurde bei der analogen Reaktion **135d**→**136d** (43%) die Bildung des Nebenproduktes **137d** (12%) und, in kleiner Menge (DC-Evidenz), des Folgeproduktes **139d** beobachtet. Eine Erklärung für dieses unterschiedliche Verhalten von **135c** und **135d** liess sich bisher nicht finden.

Die Verbindungen **136c,d** sowie die Verbindung **137d** konnten mittels einer modifizierten *Nef*-Reaktion [30] durch Behandlung mit MeONa in MeOH, gefolgt von $\text{TiCl}_3/\text{AcONa}$ in H_2O in die Diketoverbindungen **139c,d** (**139c**: 83%; **139d**: 81%) übergeführt werden. Bei der Reaktion von **136d** wurde zudem ein Nebenprodukt (16%) isoliert, welches sich als das Pyrrol-Derivat **140d** erwies. Unter denselben Reaktionsbedingungen wurde ausgehend von **136c** keine entsprechende Verbindung erhalten; auf dem DC konnte keine Verbindung mit entsprechendem R_f -Wert (etwas weniger polar als **139c**) und der für **140d** charakteristischen Farbreaktion mit Ce/Mo-Reagenz (s. B/I) nachgewiesen werden.

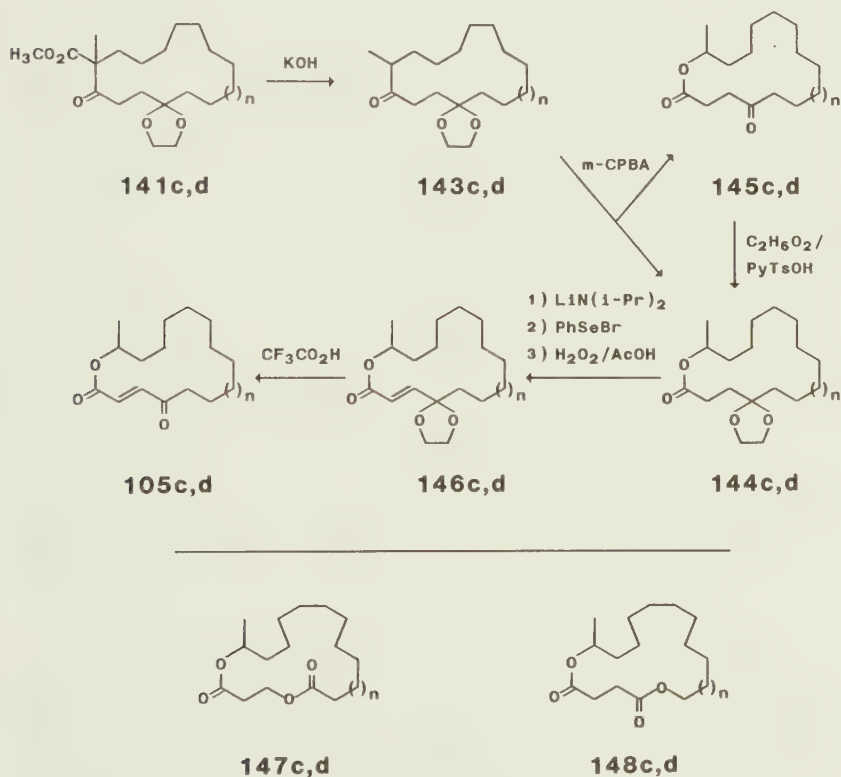
Für die Deutung der Bildung von **140d** muss angenommen werden, dass durch Reduktion der Aziform der Nitroverbindung **136d** resp. durch Reduktion des Oxims **137d** bei der von uns verwendeten Variante der *Nef*-Reaktion vorerst das Imin **138d** als Zwischenstufe gebildet wird. Dieses kann in der Folge zu **139d** hydrolysiert werden oder aber unter Wasserabspaltung zu **140d** cyclisieren. Imine wurden von *McMurry et al.* [30] als mögliche Zwischenprodukte bei reduktiven *Nef*-Typ-Reaktionen postuliert, jedoch als Zwischenprodukte nicht bewiesen.

Durch Behandlung der Verbindungen **139c,d** mit Ethylenglycol und Pyridiniumtosylat (PyTsOH) unter wasserentziehenden Bedingungen konnten selektiv die Monoethylenacetale **141c,d** (**141c**: 96%; **141d**: 80%) erhalten werden. Wiederum nur bei der Reaktion der 15-gliedrigen Verbindung, dem 1,4-Diketon **139d**, wurde ein Nebenprodukt isoliert, nämlich das Furan-Derivat **142d** (13%). Dieses müsste in ähnlicher Weise wie das Pyrrol-Derivat **140d** durch Cyclisierung des 1,4-Diketons unter Wasserabspaltung gebildet worden sein.

Interessant bei den Beobachtungen der beiden letzten Reaktionen sind nicht nur die im Falle der 15-Ring-Verbindungen ungewollt gebildeten Produkte **140d** und **142d** (s. A/III.2.4.3), sondern vielmehr auch die Tatsache, dass sich die homologen Verbindungen **136c** und **136d** resp. **139c** und **139d** so deutlich in ihrer Reaktivität unterscheiden. Man könnte vermuten, dass die Reaktivitäts-Unterschiede solcher cyclischer Verbindungen mit ihren bevorzugten Konformationen zusammenhängen, welche folglich für 14- und 15-gliedrige Ringe verschieden sein müssten. Aus den spektroskopischen Daten der Verbindungen **139c,d** kann jedoch keine Bestätigung für diese Vermutung hergeleitet werden: Die IR-Spektren sind praktisch identisch und in den ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren sind die chemischen Verschiebungen der charakteristischen Gruppen nur unwesentlich verschoben (^1H -NMR: 0,0-0,1 ppm; ^{13}C -NMR: 0,0-0,8 ppm).

Die β -Ketoester **141c,d** wurden durch Kochen mit KOH in EtOH/H₂O hydrolysiert und gleichzeitig zu den Verbindungen **143c,d** (**143c**: 98%; **143d**: 100%) decarboxyliert (Schema 36). Diese "mono"-geschützten Diketone wurden durch *Baeyer-Villiger*-Oxidation mit *m*-Chlorperbenzoesäure (*m*-CPBA), welche selektiv auf die höher substituierte Seite eines Ketons ein Sauerstoffatom inseriert, in die Lactone **144c,d**

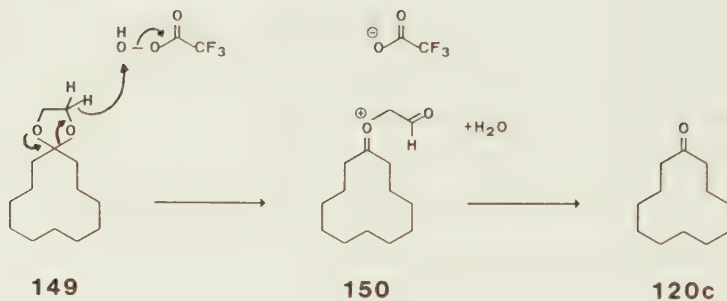
(**144c**: 76%; **144d**: 75%) übergeführt [57]. Nebenprodukte dieser Reaktion waren ausser den Ketolactonen **145c,d**, welche durch erneute Acetalisierung in die Verbindungen **144c,d** zurückgeführt werden konnten, die Dilactone **147c,d** und/oder die Diester **148c,d** (ca. 3%). Die Identifizierung dieser Substanzen wurde an **147c** resp. **148c** durchgeführt: Die Verbindung/en ist/sind nicht acetalisierbar; im CI-MS findet sich ein Peak bei m/z 315, was dem Signal für das $[M+1]^+$ -Ion entspricht.



c: $n=0$

d: $n=1$

Schema 36



Scheme 37

Die Versuchsbedingungen für die *Baeyer-Villiger*-Oxidation wurden an den Modellverbindungen 1-Methylcyclododecanon (**119c**) und Cyclododecanonethylenacetal (**149**) sowie deren Gemischen optimiert. Bei der Verwendung der stärkeren Oxidationsmittel $\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}$ und Monopermaleinsäure unter sauren Bedingungen wurde das Acetal von **149** quantitativ gespalten und das erhaltene Keton zum entsprechenden Lacton oxidiert¹⁰⁾. Die oft verwendete Methode, Behandlung eines Ketons mit $\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}$ gepuffert mit Na_2HPO_4 , scheiterte ebenfalls. Das Acetal der Verbindung **149** wurde zwar nur teilweise hydrolysiert, aber nach beendeter Hydrolyse konnte auch keine *Baeyer-Villiger*-Oxidation mehr am beigemischten **119c** beobachtet werden. Wir nehmen an, dass die Spaltung des Acetals von **149** analog [58] oxidativ über ein Zwischenprodukt der Form **150** erfolgte

- 10) Der Nachweis des *Baeyer-Villiger*-Produktes von **119c** bot einige Schwierigkeiten, da dieses sowohl auf DC als auch im Gaschromatographen dieselben R_f -Werte resp. Retentionszeiten zeigte wie die Verbindung **119c** selbst. Dass tatsächlich die erwartete *Baeyer-Villiger*-Oxidation erfolgte, konnte nur durch Isolieren des Produktes und Messen seines ^1H -NMR-Spektrums festgestellt werden.

(Schema 37), und die Persäure dabei aufgebraucht wurde. Durch weitere Zugabe von Persäure wurde wiederum Acetalspaltung und *Baeyer-Villiger*-Oxidation bis zum erneuten gemeinsamen Beenden beider Reaktionen beobachtet.

Die Lactone **144c,d** konnten mit bekannten Methoden [59] durch Behandlung mit LDA gefolgt von C_6H_5SeBr und $H_2O_2/AcOH$ in die α,β -ungesättigten Lactone **146c,d** (**146c**: 93%; **146d**: 88%) und schliesslich durch Hydrolyse der Acetale mit CF_3CO_2H in CH_2Cl_2/H_2O , analog [60] in die angenehm moschusartig riechenden, α,β -ungesättigten γ -Oxolactone **105c,d** (**105c**: 82%; **105d**: 89%) übergeführt werden.

Die Verbindung **105c** liegt interessanterweise in kristalliner Form enolisiert vor [IR (KBr): 1725s (CO_2R), 1665s (C=C), 1635 (C=C) cm^{-1}]; in Lösung wurde nur die tautomere Ketoform beobachtet [IR ($CHCl_3$): 1720s (CO_2R), 1695s (C=O), 1620 (C=C) cm^{-1}]. Die Verbindung **105d** konnte nicht kristallisiert werden und liegt in reiner Form als Ketoverbindung vor. Ihre Spektren stimmen mit denjenigen von *Asaoka et al.* [47] überein, soweit sie von ihnen beschrieben wurden.

Nicht angemerkt haben *Asaoka et al.*, dass die Verbindungen des Typs **105** an der Doppelbindung nicht konfigurationsstabil sind. Die Verbindungen **105c,d** isomerisierten in reiner oder gelöster Form nach einiger Zeit zu ca. 50% in ihre Z-Isomere (1H -NMR von **105c**: E-Isomer: 7,17, 6,59 ppm, AB-System, $J = 15,9$ Hz; Z-Isomer: 6,37, 6,10 ppm, AB-System, $J = 12,3$ Hz). Durch Behandlung mit CF_3CO_2H in CH_2Cl_2 konnte die Doppelbindung zur E-Konfiguration zurückgeführt werden.

Auf eine Ueberföhrung von **105d** in das Antibiotikum A 26771 B (**101**) nach [47] und auf die Korrelation mit dem Naturprodukt wurde verzichtet.

Interessant ist der Vergleich des hier vorgestellten neuen Weges zur Synthese der Verbindung **105d** durch Ringerweiterungsreaktionen mit demjenigen von *Asaoka et al.*, bei welchem der grosse Ring durch eine Ringschlussreaktion aufgebaut wurde. Dort konnte das Lacton **105d** mit einer Ausbeute von insgesamt 18% hergestellt werden, wobei als ausbeutelimittierender Schritt die Cyclisierungsreaktion (37% resp. 39%, vgl. A/III.1.3.2) betrachtet werden kann. Mit der vergleichbaren Gesamtausbeute von 15% (22% für **105c**) wurde Verbindung **105d** auf dem neuen Weg synthetisiert. Der Aufbau des grossen Ringes bot dabei keine Probleme; ausbeutebestimmend wurde unerwarteterweise der Methylierungsschritt von **135d** zu **136d/137d** (55%).

2.4.2. Synthese von Exalton® und Muscon

Die macrocyclischen Ketone Exalton® (**132d**) und Muscon (**133d**) resp. ihre 14-gliedrigen niedrigeren Homologen **132c** und **133c** konnten durch Modifikation der Verbindungen **135c,d** bzw. ihrer 4-Methylanaloga **151c,d** hergestellt werden (Schema 38).



c: $n=0$

d: $n=1$

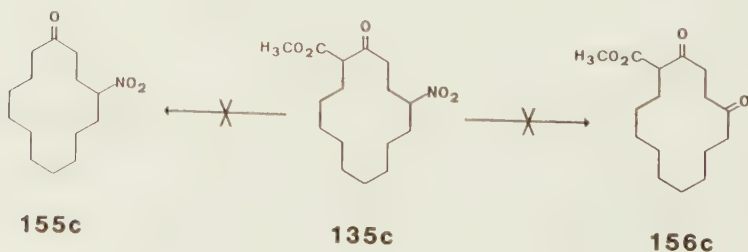
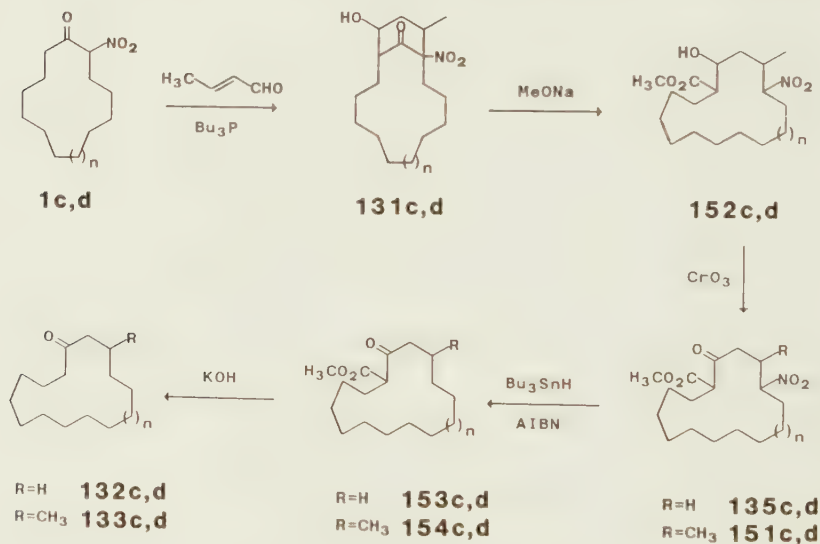
Schema 38

Die Verbindungen **151c,d** wurden analog zu **135c,d** synthetisiert (Schema 39). Die Behandlung der 2-Nitroketone **1c,d** mit Crotonaldehyd lieferte nach einer *Michael*- und anschliessenden intramolekularen Aldol-Reaktion direkt die bicyclischen Verbindungen **131c,d**. Diese Reaktionssequenz verläuft merklich weniger gut als die entsprechenden Umsetzungen mit Acrylaldehyd. Als Katalysator musste anstelle von Ph_3P das effizientere Bu_3P verwendet werden; die Ausbeuten an den Verbindungen **131c** (65%) und **131d** (61%) blieben dennoch deutlich unter denjenigen der Vergleichsreaktionen (73% und 82%).

Durch Behandlung der bicyclischen 2-Nitroketone **131c,d** mit MeONa konnten die $[\text{n}+2]$ -ringerweiterten β -Hydroxyester **152c,d** (**152c**: 43%; **152d**: 47%) gewonnen werden, welche durch *Jones*-Oxidation in die entsprechenden β -Ketoester **151c,d** (**151c**: 76%; 53% direkt aus **131c**, ohne Isolierung von **152c**; **151d**: 86%; 51% direkt aus **131d**) übergeführt wurden.

Auch die Ringöffnungsreaktion (**131c,d**-**152c,d**) musste unter drastischeren Reaktionsbedingungen durchgeführt werden als diejenige mit den nicht methylierten Analoga. Es war notwendig, die Reaktionszeit von 10 min auf 1 h zu verlängern, um kein Ausgangsmaterial auf dem DC mehr nachweisen zu können. Vermutlich ist der nucleophile Angriff des MeO^- am Keton durch die zusätzliche Methyl-Gruppe sterisch gehindert, so dass die Ringöffnungsreaktion langsamer abläuft. Die Aufarbeitung des Rohgemisches, die Neutralisation der ringerweiterten Nitronate mit AcOH , musste indessen milder, bei 0° anstelle von 23° , erfolgen. Wurde bei höherer Temperatur aufgearbeitet, so sanken die Ausbeuten an den Verbindungen **152c,d** stark und es bildeten sich vermehrt Verbindungen ohne NO_2 -Gruppe (IR-Evidenz), welche jedoch nicht weiter untersucht

wurden. Es ist anzunehmen, dass durch eine Nachbargruppen-Wechselwirkung mit der OH-Gruppe in Stellung 4 zur NO₂-Gruppe eine Nef-artige Reaktion erleichtert ablaufen kann und somit unerwünschte Folgeprodukte gebildet werden. Eine ähnliche Nachbargruppen-Wechselwirkung, allerdings mit einer Keton- anstelle einer Alkohol-Funktion, wurde bei der Transformation einer NO₂- in die entsprechende Keton-Verbindung in



c: n=0
d: n=1

Schema 39

der Synthese von Dihydrojasmon durch *Nakashita et al.* [61] postuliert. Im obigen Fall stellt sich allerdings die Frage, weshalb die analoge Reaktion mit **22c,d** nicht zu ähnlichen Nebenprodukten führte. Eine schlüssige Antwort darauf kann nicht gegeben werden. Man kann nur vermuten, dass Konformationseffekte für die verschiedenen Reaktivitäten der Verbindungen **134c,d** und **152c,d** verantwortlich sind. Es ist möglich, dass durch die zusätzliche Methyl-Gruppe in den Verbindungen **152c,d** eine Konformation bevorzugt wird, welche die OH-Gruppe in direkte Nachbarschaft zur NO₂-Gruppe drängt, während bei den Verbindungen **134c,d** durch Wasserstoff-Brücken-Bindung mit dem Ester die OH-Gruppe von der NO₂-Gruppe ferngehalten wird.

Die Transformation der Verbindungen **135c,d** und **151c,d** in die Ketone **132c,d** und **133c,d** könnte prinzipiell auf zwei Wegen erfolgen. Auf dem einen Weg würde durch Hydrolyse und Decarboxylierung des β -Keto-esters zuerst die Estergruppe und danach in einer anschliessenden Reaktion die NO₂-Gruppe entfernt. Andererseits könnten auf dem umgekehrten Weg, durch vorgängige Reduktion der C(H)NO₂- zur CH₂-Gruppe und anschliessende Demethoxycarbonylierung, dieselben Zielmoleküle erhalten werden.

Zur Abklärung dieser Möglichkeiten wurde vorerst die Verbindung **135c** pars pro toto mit KOH in EtOH oder mit Bu₄NF in THF [62] behandelt (Schema 39, unten). Nach der sauren Aufarbeitung einiger Vorversuche wurden jedoch nicht **155c** sondern nur NO₂-freie Verbindungen erhalten (IR: Fehlen der NO₂-Absorption bei ca. 1550 cm⁻¹). Wir vermuten, dass auch in diesem Fall die Nef-Reaktion durch eine Nachbargruppen-Wechselwirkung mit der nahen Ketogruppe erleichtert wurde und anschliessend Folgereaktionen auftraten.

Die vorgängige Entfernung der NO_2 -Gruppe auf dem von uns üblicherweise beschrittenen Weg - Ueberführung der Nitro-Verbindung in das entsprechende Oxoderivat und Reduktion des Ketons via Thioketal oder Tosylhydrazon - scheiterte ebenfalls. Die in Vorversuchen mit MeONa und anschliessend mit $\text{TiCl}_3/\text{AcONa}$ behandelte Verbindung **135c** lieferte eine Vielzahl von Produkten, die nicht näher untersucht wurden. Offensichtlich verläuft diese modifizierte *Nef*-Reaktion nicht effizient zum gewünschten Diketoester **156c**, obwohl die entsprechende Reaktion mit dem 1-Methylderivat von **135c** (**136c**, vgl. Schema 35), welches kein acides Proton besitzt, eine gute Ausbeute an *Nef*-Produkt lieferte. Aehnliche Befunde ergaben sich bei Untersuchungen an Nitro-Lactamen [13]: Während N-substituierte Nitro-Lactame mit befriedigenden Ausbeuten in die entsprechenden Keto-Lactame übergeführt werden konnten, wurden unter denselben Reaktionsbedingungen bei den N-unsubstituierten Nitro-Lactamen (mit saurem NH) nur geringe Ausbeuten erreicht.

Die Behandlung der Verbindungen **135c,d** und **151c,d** mit Bu_3SnH und Azobisisobutyronitril (AIBN) in Toluol bei 110° [63] lieferte schliesslich direkt die Denitroketoester **153c,d** (**153c**: 53%; **153d**: 31%) und **154c,d** (**154c**: 51%; **154d**: 57%). Die Ausbeute an **153d** konnte trotz mehrmaligem Wiederholen der Reaktion, auch mit Bu_3SnH verschiedener Herkunft, nicht vergrössert werden. Es scheint, dass die Ausbeuten bei diesen Reduktionen stark von der Qualität des verwendeten Bu_3SnH abhängig sind. Dafür spricht auch die Beobachtung, dass Reduktionen unter Verwendung von Bu_3SnH aus ein und derselben Charge reproduzierbar verlaufen, die Ausbeuten mit Bu_3SnH aus verschiedenen Chargen aber teilweise stark variieren.

Die Synthese der macrocyclischen Ketone **132c,d** und **133c,d** wurde durch Hydrolyse und Decarboxylierung der β -Ketoester **153c,d** und **154c,d** mit KOH in EtOH/H₂O in quantitativen Ausbeuten abgeschlossen. Die physikalischen Eigenschaften der so erhaltenen Verbindungen sind in Uebereinstimmung mit denjenigen in [64].

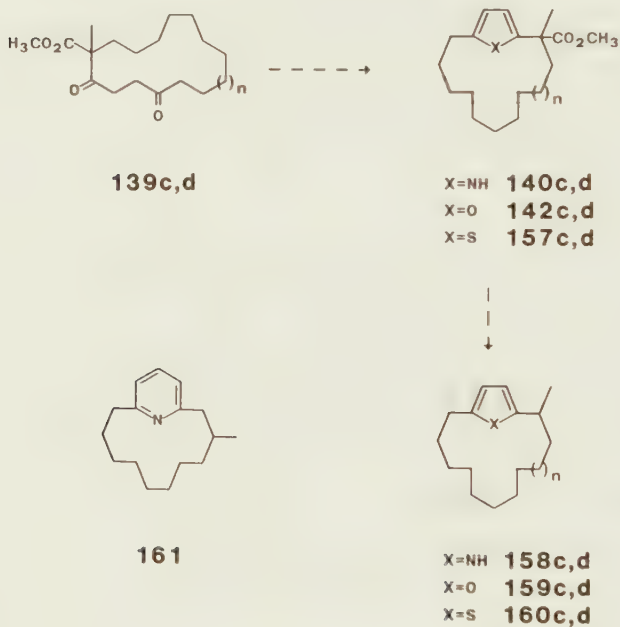
Die als Ruchstoffe wichtigen Verbindungen Exalton®(**132d**) und ($\pm$)-Muscon (**133d**) ergaben auf diesem Weg, ausgehend von 2-Nitrocyclotridecanon (**1d**), Gesamtausbeuten von 22% bzw. 18%.

2.4.3. Aussicht

Die neuen Synthesen der Verbindungen **105c,d**, **132c,d** und **133c,d** sowie frühere Arbeiten [18][19] zeigen, dass die [n+2]-Ringerweiterung durch Öffnen bicyclischer 2-Nitroketon-Derivate als eine allgemeine Methode zur Herstellung 1,4-funktionalisierter cyclischer Verbindungen verwendet werden kann. Auch sollte es möglich sein, durch Anwendung der vorliegenden Synthesesequenzen weitere α,β -ungesättigte γ -Oxolactone und macrocyclische Ketone zu synthetisieren; entsprechende Arbeiten zur Synthese solcher natürlich vorkommender Verbindungen auf demselben Weg sind geplant.

Interessant könnten auch die bei der Synthese des Lactons **105d** erhaltenen Nebenprodukte **140d** und **142d** sein. Die Pyrrole **140c,d**, die Furane **142c,d** sowie die entsprechenden Thiophen-Derivate **157c,d** müssten auch gezielt als Hauptprodukte, ausgehend von den Verbindungen **139c,d**, zugänglich sein (Schema 40). Durch Hydrolyse des Esters und Decarboxylierung wäre es möglich, die Verbindungen **158c,d**, **159c,d** und **160c,d** zu erhalten, welche mit Muscopyridin (**161**) [65] struktu-

rell und eventuell auch in den Geruchseigenschaften verwandt sind. Einige Vorversuche zur Transformation von **142d** in **159d** wurden bereits durchgeführt; die entsprechenden Experimente sind jedoch in dieser Arbeit nicht publiziert.



c: n=0
d: n=1

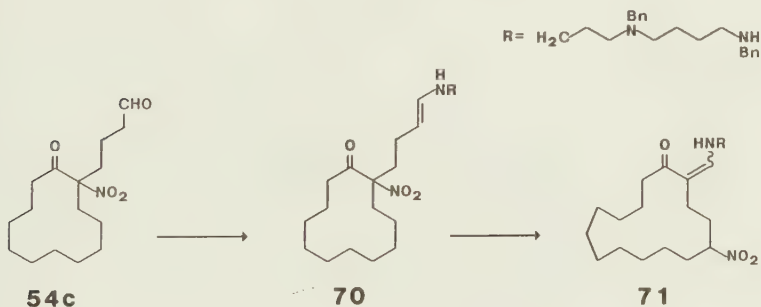
Schema 40

IV. Untersuchungen zur [n+3]-C-ZIP-Reaktion

1. Eigene Arbeiten

1.1. Einleitung

Bei Versuchen, die ZIP-Vorläufer zur Synthese der *Oncinotis*-Alkaloide herzustellen, wurde eine interessante Ringerweiterungsreaktion beobachtet: Einfaches Rühren des Aldehyds **54c** mit dem Amin **68** in EtOH führte, offensichtlich über das Enamin **70**, in einer [n+3]-C-ZIP-Reaktion zu der Verbindung **71** (Schema 41), einem vinylogenen cyclischen Amid, dessen Ring gegenüber demjenigen des Ausgangsmaterials um drei Atomeinheiten vergrößert ist (vgl. A/II.2.3.2).



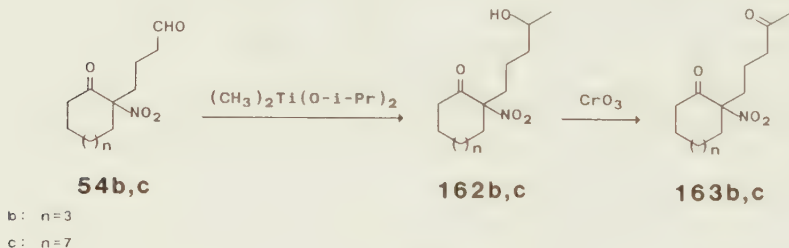
Schema 41

Im folgenden wird diese neue C-ZIP-Reaktion etwas genauer untersucht und für die Synthese von Exalton® und (±)-Muscon verwendet.

1.2. Ringerweiterung durch [n+3]-C-ZIP-Reaktion

1.2.1. Synthese der ZIP-Vorläufer

Neben Aldehyden des Typs **54** sind auch Ketone des Typs **163** als Enamin-Vorläufer denkbar. Die Ketone **163b,c** wurden durch reduktive Methylierung von **54b,c** mit $(\text{CH}_3)_2\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_2$ [12], gefolgt von einer Jones-Oxidation der rohen Alkohole **162b,c**, mit 80% resp. 82% Ausbeute hergestellt (Schema 42). Dieselben Verbindungen erhielt auch Bistolas [66] durch Verlängerung der Seitenkette von Verbindungen des Typs **11**.



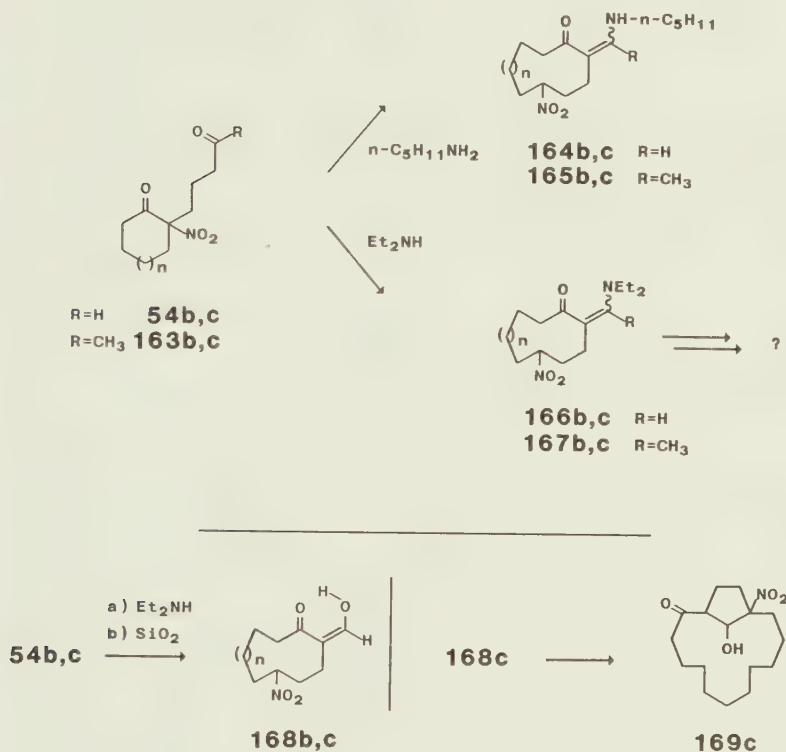
Schema 42

1.2.2. Umlagerungsversuche

Behandlung der Verbindungen **54b,c** und **163b,c** mit Pentylamin in EtOH führte problemlos zu den um drei Ringglieder erweiterten cyclischen Verbindungen **164b,c** und **165b,c** (Schema 43); die Resultate dieser Reaktionen sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Interessanterweise wurden bei den Ringerweiterungsprodukten des Typs **164** beide Doppelbindungs-Isomeren gebildet, obwohl man annehmen könnte, dass dasjenige Isomere, welches über einen 6-Ring eine intramolekulare H-Brücke zwischen dem vinylogenen Amid-Wasserstoffatom und dem Carbonyl-Sauerstoffatom ausbilden kann, begünstigt werden sollte. Im

Gegensatz dazu war bei **164c** sogar eine Anreicherung des anderen Isomeren zu beobachten (vgl. Tabelle 2).



b: $n=3$

c: $n=7$

Schema 43

Die Versuche zur Umlagerung der Verbindungen **54b,c** und **163b,c** mit Diethylamin anstelle von Pentylamin lieferten ganz andere Resultate. Zwar fand ebenfalls die gewünschte Ringerweiterung zu den Verbindungen **166b,c** und **167b,c** statt (DC-Evidenz), diese Produkte waren jedoch nicht stabil. Einzig Chromatographie des Rohproduktes aus der Reaktion

Tabelle 2

Ausgangsmaterial	Amin	Produkt	Ausbeute	Z/E
54b	Pentylamin	164b	73%	ca. 6:4
54c	Pentylamin	164c	90%	ca. 4:6
163b	Pentylamin	165b	80%	100% Z
163c	Pentylamin	165c	80%	100% Z
54b	Et ₂ NH	168b	35% (unrein)	
54c	Et ₂ NH	168c	71%	

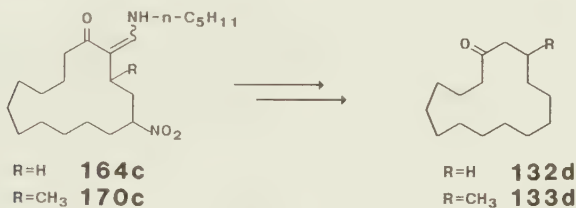
von **54c** mit Diethylamin ergab ein sauberes Produkt (71%), welches sich als Verbindung **168c** erwies, die durch Hydrolyse des vinylogen Amids auf der Saule entstand. Chromatographie der anderen Rohprodukte lieferte ausschliesslich Verbindungsgemische, wobei, nur ausgehend von **54b**, eine Fraktion gewonnen werden konnte, welche die zu **168c** analoge Verbindung **168b** in grösserer Menge enthält.

Weshalb die Verbindungen **166b,c** und **167b,c** derart einfach hydrolysiert werden konnten und die daraus resultierenden Produkte instabil sind, ist unklar. Einzig aus dem Verhalten der Verbindung **168c** könnten gewisse klarende Schlüsse gezogen werden: Sie reagierte nämlich spontan in einer intramolekularen *Michael*-Reaktion zum Bicyclus **169c** weiter. In ähnlicher Weise konnte unter Mithilfe der nahen CHNO₂-Gruppe, durch vinylogen Angriff des CNO₂-Kohlenstoff- oder eines NO₂-Sauerstoffatoms an der Keto-Gruppe, die Hydrolyse der Verbindungen **166b,c** und **167b,c** bewerkstelligt worden sein. Die Zersetzung der Hydrolyse-

produkte wäre in der Folge über die zu **168b,c** analogen Verbindungen möglich. Damit kann aber die Frage nicht beantwortet werden, wieso die Verbindungen **164b,c** und **165b,c** stabil sind.

1.3. Synthese von Exalton® und Muscon

Die 15-gliedrigen Ketone Exalton®(**132d**) und Muscon (**133d**) wurden durch Modifikation der Verbindung **164c** resp. **170c** zugänglich (Schema 44), letztere analog **164c** hergestellt, unter Zuhilfenahme der [n+3]-C-ZIP-Reaktion.

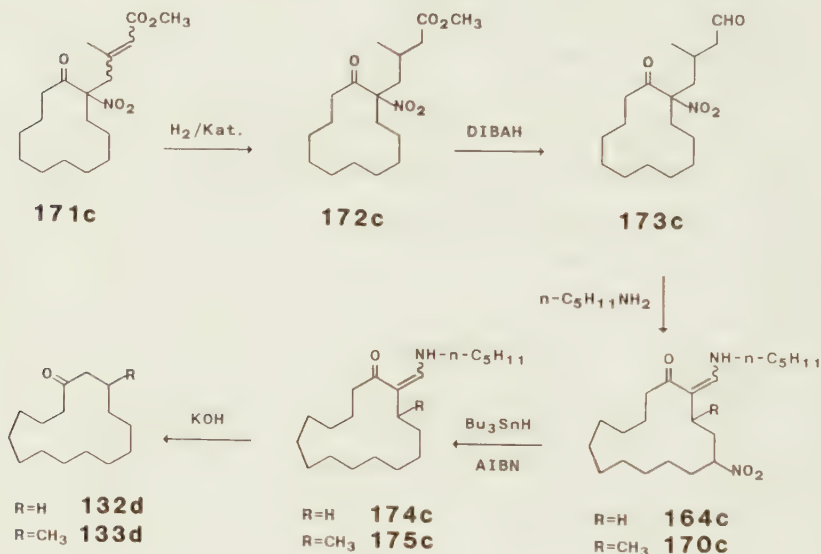


Schema 44

Die katalytische Hydrierung ($\text{H}_2/\text{Pd}/\text{C}(5\%)$) der Verbindung **171c** [28] lieferte mit guter Ausbeute den gesättigten Ester **172c** (95%) (Schema 45). Diese Verbindung wurde als Gemisch zweier Diastereoisomeren im Verhältnis von ca. 3:1 gebildet, welches dem E/Z-Verhältnis des ungesättigten Vorläufers entspricht. Dies lässt darauf schliessen, dass die Hydrierung stereospezifisch nur von einer Seite der Doppelbindung her erfolgte.

Reduktion der Methylester-Gruppe mit DIBAH zum Aldehyd ergab die Verbindung **173c** mit einer Ausbeute von 66% (74%, bezogen auf umgesetztes **172c**). Diese niedrige Ausbeute - verglichen mit derjenigen bei der Reaktion von **53c** zu **54c** (80%, [12]) - kommt daher, dass hier vermehrt

auch das Ringketon mitreduziert wurde. Die Reaktion musste frühzeitig, bevor alles Ausgangsmaterial abreagieren konnte, abgebrochen werden.



Schema 45

Der Umsatz von **173c** mit Pentylamin lieferte nach der [n+3]-C-ZIP-Reaktion schliesslich das ringerweiterte Nitroketon-Derivat **170c** (70%).

Transformation der Verbindungen **164c** und **170c** in die Ketone **132d** und **133d** konnte analog A/III.2.4.2 auf zwei Wegen erfolgen: (1) Durch Hydrolyse und Deformylierung des vinylogenen Amids, gefolgt von einer Reduktion der CHNO_2 - zur CH_2 -Gruppe oder (2) durch die umgekehrte Reaktionsfolge. Aufgrund der Erfahrungen bei der Synthese von Exalton® und Muscon unter Anwendung der [n+2]-Ringerweiterung via Bicyclus wurde der zweite Weg gewählt.

Behandlung der Verbindungen **164c** und **170c** mit Bu_3SnH und AIBN lieferte die Denitroverbindungen **174c** und **175c** (37 resp. 46%), die sich durch Kochen mit ges. KOH/EtOH direkt in die Zielverbindungen **132d** (86%) und **133d** (90%) überführen liessen. Bei der Verfolgung dieser letzten Reaktion mit DC wurde kein Zwischenprodukt beobachtet, was darauf schliessen lässt, dass die Zielmoleküle entweder unter Abspaltung von Pentylformamid direkt entstanden sind, oder aber die Hydrolyse des vinylogenen Amids bedeutend langsamer ablief als die nachfolgende Deformylierungsreaktion (Retro-Claisen-Reaktion).

Auf diesem neuen Weg ergaben sich die Verbindungen Exalton® und Muscon, ausgehend von 2-Nitrocyclododecanon (**1c**), in Gesamtausbeuten von 21 resp. 15%. Den Synthesemethoden, welche ausgehend von 12-gliedrigen Vorläufern zu 15-gliedrigen Ketonen führen, wird spezielle Bedeutung zugemessen, da durch die Arbeiten von Wilke [67] derartige Ausgangsmaterialien besonders leicht zugänglich und billig geworden sind.

V. Zusammenfassung

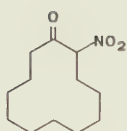
In der vorliegenden Arbeit wurden drei Ringerweiterungsreaktionen an 2-Nitrocycloalkanon-Derivaten zum Teil entwickelt und zu Synthesen natürlich vorkommender macrocyclischer Verbindungen aus verschiedenen Naturstoffklassen angewendet.

Die *Oncinotis*-Alkaloide Inandenin-10-ol (**31**), Inandenin-10-on (**39**) und - in Vorversuchen - das als Phthalimid geschützte Oncinotin (**28**) wurden ausgehend von 2-Nitrocyclododecanon (**1c**) synthetisiert, wobei als Schlüsselschritte zwei Ringerweiterungsreaktionen Anwendung fanden: Die nur wenig untersuchte [n+5]-N-ZIP- und eine [n+4]-Umamidierungsreaktion.

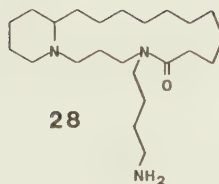
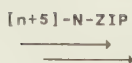
Die Synthese des α,β -ungesättigten γ -Oxolactons (**105d**) und der als Riechstoffe wichtigen Ketone Exalton®(**132d**) und Muscon (**133d**) gelang mit Hilfe der bisher nicht publizierten Öffnung bicyclischer Verbindungen des Typs **22** und **131**.

Exalton®(**132d**) und Muscon (**133d**) konnten auch durch die Anwendung einer neuen Ringerweiterungsreaktion zugänglich gemacht werden. Der 15-gliedrige Ring wurde dabei durch die [n+3]-C-ZIP-Reaktion ausgehend von Nitrocyclododecanon (**1c**) hergestellt.

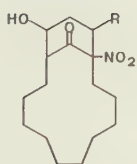
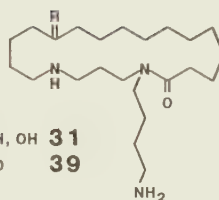
Teile dieser Arbeit sind bereits publiziert worden [68], weitere Publikationen sind in Vorbereitung.



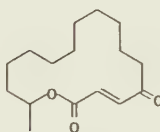
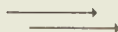
1c



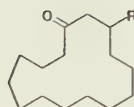
28



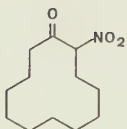
R=H **22d**
R=CH₃ **131d**



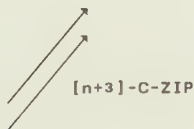
105d



R=H **132d**
R=CH₃ **133d**



1c



B Experimenteller Teil

I. Allgemeine Bemerkungen

Es gelten, falls nicht anders angegeben:

Schmp.: auf *Mettler FP-5/FP-52*, unkorrigiert.

IR: auf *Perking Elmer-297-* oder *Perking Elmer-781*-Gerät; Angaben in cm^{-1} ($\pm 2,5 \text{ cm}^{-1}$); *s* = strong, *br.* = breit.

NMR: auf *Varian XL-200*; in CDCl_3 ; δ in ppm relativ zu internem Tetramethylsilan ($\delta = 0$); ^1H -NMR bei 200 MHz, *J* in Hz; ^{13}C -NMR bei 50,4 MHz. Multiplizitäten aus DEPT-Experimenten; *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *q* = Quadruplett, *br.* = breit.

MS: auf *Varian MAT 112 S*; in m/z : EI-MS = Elektronenstoss-Massenspektren, Intensitäten: $\geq 20\%$ oder mit Interpretation, ab m/z 40; CI-MS = Chemische Ionisations-Massenspektren. Reaktandgas = Isobutan, ohne Intensitäten.

Chromatographien: Säulenchromatographie an Kieselgel 60 (*Merck* 70-230 mesh); Lobar an *Merck Lobar-Fertigsaule LiChroprep Si 60* ($40-63 \mu\text{m}$) Grösse A oder B.

Die für Reaktionen verwendeten Lsgm. wurden vorgängig getrocknet (ausser EtOH: 99,5%, nicht denaturiert); die Lsgm. für die Aufarbeitungen und Chromatographien destilliert.

Alle Reaktionen wurden unter Inertgas (Ar oder N₂) durchgeführt.

Trocknung der org. Extrakte mit MgSO₄.

Für die DC verwendete Sprühreagenzien:

Ce/Mo-Reagenz: Eine Lsg. von 10 g Ce(SO₄)₂ und 25 g H₃[P(Mo₃O₁₀)₄] in 60 ml konz. H₂SO₄ wurde auf 1000 ml verdünnt: Nach Erwärmen der DC-Platten auf 200°: praktisch alle Verbindungen: blau-schwarz; enolisierbare 2-Nitroketone: braun; Pyrrol-Derivat: rot-braun.

KMnO₄: Ein 1:1-Gemisch aus einer 1proz. wässr. KMnO₄-und einer 5proz. wässr. Na₂CO₃-Lsg: Leicht oxidierbare Verbindungen auf DC: gelb; andere blass-rosa, mit anschliessendem Bromkresolgrün: blau bis violett.

Bromkresolgrün: Eine Lsg. von 0,2 g Bromkresolgrün in 500 ml EtOH, versetzt mit 0,1M NaOH-Lsg. bis die Farbe blau erreicht wurde. DC: Saure Verbindungen: gelb; basische: blau; meist zusammen mit KMnO₄ verwendet.

Iodoplatinat: Das Gemisch einer Lsg. von 1 g H₂PtCl₄ in 6 ml H₂O und 20 ml 1N HCl-Lsg. und einer Lsg von 22,5 g KI in 225 ml H₂O wurde mit H₂O auf 1000 ml verdünnt [70]: Spezifisch für Amine: braun mit verschiedensten Tönungen (gelb-rot-blau-grau); Amide: blass-gelblich, mit anschliessendem Ce(SO₄)₂: braun, auf der Rückseite (Glasplatten): fleischig-rosa.

$\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$: Eine Lsg. von 10 g $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ in 55 ml konz. H_2SO_4 wurde auf 1000 ml verdünnt: Für Amide zusammen mit Iodoplatinat; intensiviert auch die Farben der mit Iodoplatinat besprühten Amine.

Fluram®: Eine 0,05proz. Lsg. von Fluram® (Fluka) in Aceton [71]: Nach gutem Trocknen mit dem Fön: Spezifisch auf primäre Amine: Im UV (361 nm) stark fluoreszierend; die Verwendung von Iodoplatinat und $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ ist anschliessend noch möglich.

Abkürzungen: AIBN = Azobisisobutyronitril, Bn = Benzolsulfonyl, *m*-CPBA = Metachlorperbenzoesäure, DBU = Diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-en(1,5-5), DC = Dünnschichtchromatogramm, DIBALH = Diisobutylaluminiumhydrid, DME = Dimethoxyethan, DMF = Dimethylformamid, HMPTA = Hexamethylphosphorsäuretriamid, LB = Luftbad, LDA = Lithiumdiisopropylamid, NH_4OH = 25proz. wässr. NH_3 -Lsg., Ph = Phenyl, THF = Tetrahydrofuran, TMSiCl = Trimethylchlorsilan.

II. Synthese macrocyclischer Lactam-Alkaloide

1. [n+5]-N-ZIP-Reaktion

1.1. ZIP-Vorläufer **55** und **58**

1.1.1. 2-(4-Benzylaminobutyl)-2-nitrocyclododecanon (**55**)

a) Ausgehend von 4-(1-Nitro-2-oxocyclododecyl)butanal (**54c**) [15]
[12b]: Eine Lsg. von 2,50 g (8,44 mmol) **54c** und 1,10 ml (10,13 mmol) Benzylamin in 25 ml MeOH wurden auf 0° abgekühlt und portionenweise mit 130 mg (3,42 mmol) NaBH₄ versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde mit MeOH/HCl angesäuert, nach 5 min mit NaHCO₃ basisch gestellt und das Lsgm. vollständig abgedampft. Der Rückstand wurde in CH₂Cl₂ aufgenommen und mit H₂O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet und chromatographiert (CH₂Cl₂/MeOH 95:5). In Et₂O aufgenommen und mit HCl(g) als Hydrochlorid ausgefällt: 3,14 g (6,58 mmol, 78%) **55**·HCl, farblose Kristalle.

b) Ausgehend von **58** (I.1.1.2): Eine Lösung von 100 mg (0,30 mmol) **58**·HCl und 40 µl (0,37 mmol) Benzaldehyd in 5 ml MeOH wurde mit 5 mg (0,12 mmol) NaBH₄ versetzt. Nach 10 min wurde wie oben beschrieben aufgearbeitet: 100 mg (0,24 mmol, 79%) **55**·HCl.

Schmp. (MeOH/Et₂O): 148,8-149,4° und 174,0-175,2°. IR (KBr): 3425 (br.), 2940s, 2870, 2860, 2780, 2430, 1720s, 1555s, 1545s, 1470, 1460, 1435, 1410, 1360, 1290, 1250, 1210, 1140, 870, 840, 755, 705. ¹H-NMR: 10,20-9,80 (m, NH₂⁺, mit D₂O austauschbar); 7,70-7,30 (m, 5 arom. H);

4,18-3,84 (m, 2 benzyl. H); 2,95-1,70 (m, 12 H); 1,60-0,76 (m, 16 H).
CI-MS: 389 $[M+1]^+$, 342 $[M-NO_2]^+$. Anal. ber. für $C_{23}H_{37}N_2O_3Cl$ (425,02): C
65,00, H 8,78, N 6,59; gef.: C 65,09, H 8,60, N 6,40.

1.1.2. 2-(4-Aminobutyl)-2-nitrocyclododecanon (**58**)

In einer Lsg. von 0,15 ml konz. wässr. HCl-Lsg. in 10 ml EtOH wurden
20 mg PtO_2 suspendiert und 1 h bei 23° unter H_2 (3 atm) geschüttelt.
Nach Zugabe von 150 mg (0,5 mmol) 2-(3-Cyano-2-propenyl)-2-nitrocyclo-
dodecanon (**57**) [28] wurden weitere 16 h bei 3 atm hydriert (DC-Kon-
trolle). Das Gemisch wurde über Cellit filtriert, eingengt und über
Kieselgel filtriert ($CHCl_3/MeOH$ 100:1 mit NH_3 gesättigt). In Et_2O auf-
genommen und mit $HCl(g)$ als Hydrochlorid ausgefällt: 164 mg (49 mmol,
98%) **58**·HCl, farblose Kristalle.

Schmp. ($MeOH/Et_2O$): 148,2-150,1° (Modifikationsänderung); 171,7-
173,8°. IR (KBr): 3430 (br.), 2930s, 2860, 1725s, 1600, 1540s, 1470,
1450, 1410, 1370, 1350, 1290, 1250, 1230, 1135, 1080, 1065, 1035,
1010, 970, 865, 840, 730. 1H -NMR (CD_3OD): 2,99-2,82 (m, 3 H); 2,47-
1,94 (m, 6 H); 1,75-0,94 (m, 19 H). ^{13}C -NMR (CD_3OD): 203,00 (s, C(1));
102,40 (s, C(2)); 40,45 (t, C(4')); 33,62, 33,53, 30,84, 28,28, 27,56,
27,43, 24,53, 23,70, 23,28, 23,10, 22,39, 21,23, 20,42 (14t). CI-MS:
299 $[M+1]^+$, 252 $[M-NO_2]^+$. Anal. ber. für $C_{16}H_{31}N_2O_3Cl$ (334,89): C 57,39,
H 9,33, N 8,37; gef.: C 55,37, H 9,83, N 8,16.

1.2. Ringerweiterungsreaktion

1.2.1. *N*-Benzyl-12-oxo-16-hexadecanlactam (**61**)

Eine Lsg. von 146 mg (0,34 mmol) **55**·HCl in MeOH wurde durch Zugabe von NH_4OH basisch gestellt und eingedampft. Der Rückstand, in 15 ml DME aufgenommen, wurde mit 10 mg KH versetzt und 18 h bei 70° gerührt. Nach Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lsg. wurde mit Et_2O extrahiert und chromatographiert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 97:3): 85 mg (0,24 mmol, 69%) **61**, farbloses Öl.

IR (CHCl_3): 3000, 2940s, 2860, 1710s, 1635s, 1495, 1455, 1425, 1370, 1360, 1240, 1120, 1100, 1080, 1030, 700. $^1\text{H-NMR}$: 7,36-7,14 (m, 5 arom. H); 4,59- 4,55 (d-art. m, 2 benzyl. H); 3,48-3,34 (m, 1 H); 3,28-3,14 (m, 1 H); 2,55-2,30 (m, 6 H); 1,86-1,22 (m, 20 H). EI-MS: 357 (<1, M^{+}), 106 (20), 91 (100), 56 (21), 55 (56), 41 (31).

2. Synthese von Inandenin-10-ol, Inandenin-10-on und Oncinotin

2.1. Spermidinteil **68**

2.1.1. 4-Benzolsulfonyl-8-benzolsulfonylamino-4-azaoctannitril (**66**)

In 50 ml ges. K_2CO_3 -Lsg. wurden 2,5 g (17,7 mmol) N-(2-Cyanoethyl)-1,4-diaminobutan (**65**) [14]¹¹⁾ suspendiert und bei 0° 6,9 g (39,7 mmol) Benzolsulfonylchlorid zugegeben, anschliessend auf 60° erwärmt und 90 min gerührt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert, der Extrakt mit H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet

11) Dieses Ausgangsmaterial wurde mir freundlicherweise von R. Wälchli zur Verfügung gestellt.

und eingedampft. Chromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1): 7,20 g (17,1 mmol, 97%) **66**, blassgelbes hochviskoses Öl, welches langsam kristallisierte.

Schmp. ($\text{EtOAc}/\text{Hexan}$) 83,5-84,7°. IR (Film): 3300 (br.), 3075, 2950, 2880, 2260, 1590, 1485, 1450s, 1430, 1375, 1335s (br.), 1295, 1275, 1165s (br.), 1095s, 1075, 1030, 1005, 965, 890, 850, 760, 740, 695. $^1\text{H-NMR}$: 8,02-7,46 (m, 10 H); 5,08-5,02 (t-art. m, NH, mit D_2O austauschbar); 3,36-3,29 (t-art. m, $\text{C}(3)\text{H}_2$); 3,16-3,10 (t-art. m, $\text{C}(5)\text{H}_2$); 3,01-2,91 (q-art. m, $\text{C}(8)\text{H}_2$); 2,74-2,67 (t-art. m, $\text{C}(2)\text{H}_2$); 1,67-1,51 (m, 4 H). Entkopplungsexperiment: 1,6 ppm: 3,16-3,10 (m+s), 3,01-2,91 (m+s). $^{13}\text{C-NMR}$: 139,77, 138,15 (2s); 133,08, 132,54 (2d); 129,33, 129,07, 127,09, 126,86 (4d, je 2 C); 117,79 (s, CN); 49,18, 44,58, 42,42 (3t, CH_2N); 26,18, 25,43, 18,99 (3t). EI-MS: 421 (1, M^{++}), 280 (22, $[\text{M-SO}_2\text{Ph}]^+$), 210 (57), 141 (75), 77 (100), 70 (34), 51 (25), 42 (24). Anal. ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ (421,54): C 54,14, H 5,50, N 9,97, S 15,21; gef.: C 54,41, H 5,45, N 10,00, S 15,45.

2.1.2. 4-Benzolsulfonyl-8-benzolsulfonylamino-4-azaoctylamin (**68**)

In einer Lsg. von 3,5 ml konz. wässr. HCl in 100 ml EtOH wurden 350 mg PtO_2 suspendiert und 1 h bei 23° unter H_2 (3 atm) geschüttelt. Nach Zugabe von 5,0 g (11,2 mmol) **66** wurden weitere 16 h bei 3 atm hydriert (DC-Kontrolle). Das Gemisch wurde über Cellit filtriert, eingengt und über Kieselgel filtriert ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 100:1 mit NH_3 gesättigt). Kristallisation ($\text{EtOAc}/\text{Hexan}$): 4,0 g (9,3 mmol, 83%) **68**, farblose Kristalle.

Schmp. 101,6-102,5°. IR (KBr): 3420 (br.), 3360, 3300, 3065, 2940, 2870, 2700 (br.), 1600, 1590, 1470, 1445, 1380, 1335s, 1320s, 1305s, 1290, 1230, 1155s, 1090s, 1075, 1045, 1020, 1000, 975, 930, 870, 860,

785, 760, 740, 730, 705, 690. $^1\text{H-NMR}$: 7,89-7,75 (*m*, 4 H); 7,61-7,45 (*m*, 6 H); 3,40-2,20 (*m*, 3 NH, mit D_2O austauschbar); 3,19-3,05 (*m*, 2 CH_2N); 2,94- 2,89 (*t*-art. *m*, CH_2N); 2,80-2,70 (*t*-art. *m*, CH_2N); 1,73-1,47 (*m*, 6 H). $^{13}\text{C-NMR}$: 140,19, 139,43 (2*s*); 132,44 (*d*, 2 C); 129,05 (*d*, 4 C); 127,00, 126,88 (2*d*, je 2 C); 48,16, 46,43, 42,51, 38,98 (4*t*, CH_2N); 32,15, 26,43, 25,83 (3*t*). EI-MS: 425 (1, M^+), 284 (21, [$M-\text{SO}_2\text{Ph}$] $^+$), 255 (100), 241 (45), 210 (69), 141 (36), 84 (30), 77 (88), 70 (59), 56 (22), 44 (46). Anal. ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ (425,57): C 53,63, H 6,40, N 9,87, S 15,07; gef.: C 53,77, H 6,20, N 9,83, S 14,90.

2.2. [n+3]-C-ZIP-Nebenprodukt **71** und Inandenin-Vorläufer **74** und **80**

2.2.1. 2-(6-Benzolsulfonyl-10-benzolsulfonylamino-2,6-diazadecyliden)-5-nitrocyclopentadecanon (**71**)

Eine Lsg. von 365 mg (1,24 mmol) **54c**, 630 mg (1,48 mmol) **68** und 2 ml CHCl_3 in 100 ml EtOH wurde mit 80 mg Pd/C(10%) versetzt und 15 h bei 3 atm hydriert¹²⁾. Chromatographie (Et_2O /Hexan 1:2): 620 mg (0,88 mmol, 71%) **71**, farblose Kristalle.

IR (KBr): 3380, 3290 (br.), 3060, 2930*s*, 2860, 1640*s*, 1590*s* (br.), 1545*s*, 1480, 1450*s*, 1385, 1330*s*, 1290, 1205, 1160*s*, 1090, 1070, 1025, 1000, 850, 755, 730, 690. $^1\text{H-NMR}$: 10,14-10,01 (*m*, ca. 0,6 N(2')H, Z-Isomer, mit D_2O austauschbar); 7,81-7,74 (*m*, 4 aromar. H); 7,62- 7,44 (*m*, 6 aromat. H); 7,39 (*d*, $J = 13,8$, ca. 0,6 C(1')H, Z-Isomer, mit D_2O : *d*→*s*); 6,60 (*d*, $J = 12,6$, ca. 0,4 C(1')H, E-Isomer, mit D_2O : *d*→*s*);

12) Dieselbe Reaktion wurde auch ohne reduktive Bedingungen und ohne Pd/C beobachtet (DC-Evidenz).

5,74-5,62 (*t*-art. *m*, ca. 0,4 NHSO_2Ph , *E*-Isomer, mit D_2O austauschbar); 5,47-5,27 (*m*, ca. 0,6 NHSO_2Ph , *Z*-Isomer und ca. 0,4 $\text{N}(2')\text{H}$, *E*-Isomer, mit D_2O austauschbar); 4,62-4,28 (*m*, $\text{C}(5)\text{H}$); 3,39-2,89 (*m*, 4 CH_2N); 2,86-1,16 (*m*, 30 H). ^{13}C -NMR: 199,48, 197,52 (2*s*, $\text{C}(1)$); 154,14, 149,96 (2*d*, $\text{C}(1')$); 140,30, 140,02, 139,02 (3*s*, 2 aromat. C); 132,58, 132,51, 132,44, 132,33, 129,11, 129,08, 129,00, 128,96, 126,99, 126,94, 126,82 (11*d*, 10 aromat. C); 109,56, 102,29 (2*s*, $\text{C}(2)$); 86,87, 86,45 (2*d*, $\text{C}(5)$); 48,59, 48,42, 45,95, 45,90, 45,75, 45,47, 42,53, 42,44, 37,87, 35,11, 33,97, 32,34, 32,20, 30,29, 27,75, 27,25, 27,03, 26,98, 26,52, 26,26, 26,14, 25,82, 25,51, 23,88, 23,70, 20,06 (26*t*). EI-MS: 641 (2, $[\text{M}-\text{NO}_2-\text{OH}]^+$), 267 (30), 255 (26), 210 (71), 141 (43), 77 (100), 70 (59), 44 (27). Anal. ber. für $\text{C}_{35}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_2$ (704,95): C 59,63, H 7,44, N 7,95, S 9,10; gef.: C 59,77, H 7,51, N 8,05, S 9,40.

2.2.2. 2-(9-Benzolsulfonyl-13-benzolsulfonylamino-5,9-diazatridecyl)-2-nitrocyclododecanon (**69**)

Analog 1.1.1 wurde ein Gemisch von 1,00 g (3,4 mmol) **54c** und 1,45 g (3,4 mmol) **68** in 50 ml EtOH mit 43 mg (1,1 mmol) NaBH_4 reduziert und aufgearbeitet. Chromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5): 1,58 g (2,2 mmol, 66%) **69**, farbloses Öl, welches nach einiger Zeit kristallisierte.

Schmp. ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexan}$): 128,8-133,6°. IR (KBr): 3420 (br.), 3290, 3060, 2930*s*, 2865, 1725, 1550*s*, 1530, 1470, 1450, 1370, 1330*s*, 1310, 1290, 1250, 1160*s*, 1090, 1075, 1045, 1000, 960, 865, 790, 770, 760, 735, 695. ^1H -NMR: 7,86-7,84 (*m*, 4 H); 7,60-7,46 (*m*, 6 H); 3,16-2,00 (*m*, 17 H, darin 2 NH mit D_2O austauschbar); 1,72-0,83 (*m*, 27 H). ^{13}C -NMR: 201,43 (*s*, $\text{C}(1)$); 139,96, 139,18 (2*s*); 132,36, 132,33 (2*d*); 128,97, 128,93, 126,86, 126,76 (4*d*, je 2 C); 101,11 (*s*, $\text{C}(2)$); 49,10, 48,09,

46,65, 46,56, 42,41 (5t, CH₂N); 32,25, 32,12, 29,15, 29,06, 28,72, 26,27, 26,17, 26,08, 25,66, 23,10, 22,38, 21,76, 21,62, 21,15, 20,37, 18,92 (16t). EI-MS: 661 (1, [M-45]⁺), 210 (47), 141 (28), 97 (22), 84 (24), 77 (60), 70 (44), 55 (33), 44 (32), 43 (100), 42 (42), 41 (66). Anal. ber. für C₃₅H₅₄N₄O₇S₂ (706,97): C 59,46, H 7,70, N 7,93, S 9,07; gef.: C 59,24, H 7,47, N 8,05, S 8,94.

2.2.3. *N*-(4-Benzolsulfonyl-8-benzolsulfonylamino-4-azaoctyl)-12-nitro-16-hexadecanlactam (**72**)

Zu einer Lsg. von 1,2 g (4,5 mmol) 18-Krone-6 in 100 ml DME wurden ca. 3 g und zur Lsg. von 500 mg (0.71 mmol) **69** in 10 ml DME ca. 1 g frisch aktiviertes Molekularsieb (4 Å, 1/16") gegeben und 1 h stehen gelassen. Zur 18-Krone-6-Lsg. wurden anschliessend 36 Tropfen (ca. 500 mg, 2,5 mmol) einer 20proz. KH-Oeldispersion gegeben und nach 5 min die getrocknete **69**-Lsg. langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurden 30-60 min nachgerührt (DC-Kontrolle), mit AcOH angesäuert und das Gemisch eingeeengt. Der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen, mit ges. NaHCO₃-Lsg., H₂O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet, eingeeengt und chromatographiert (CH₂Cl₂/MeOH 100:1): 298 mg (0,42 mmol, 60%) **72**, farbloses Oel, welches langsam kristallisierte, zwei Diastereoisomere (ca. 4:1).

Schmp. (MeOH/Et₂O): 112,5-115,5°. IR (KBr): 3440 (br.), 3060, 2930s, 2860, 1620s (br.), 1545s, 1480, 1460, 1445s, 1380, 1330s, 1290, 1160s, 1090, 1080, 765, 730, 690. ¹H-NMR: 7,92-7,74 (m, 4 arom. H); 7,60-7,45 (m, 6 arom. H); 6,08 (t, J = 6,2, ca. 0,75 NH, mit D₂O austauschbar); 4,60-4,41 (m, C(12)H und ca. 0,25 NH, mit D₂O austauschbar); 3,55-2,96 (m, 5 CH₂N); 2,39-2,27 (m, 2 H); 2,12-1,29 (m, 30 H).

^{13}C -NMR: 173,21, 173,06 (2s, C(1)); 140,43, 139,11, 138,86 (3s, 2 aromat. C)); 132,75, 132,63, 132,53, 132,22, 129,23, 129,10, 128,93, 127,04, 126,89 (9d, 10 aromat. C); 87,69, 86,67 (2d, C(12)); 49,66, 48,23, 47,93, 47,70, 46,19, 44,93, 44,26, 43,83, 42,74, 42,49 (10t, 5 CH_2N); 32,88, 32,41, 32,38, 31,13, 31,03, 28,22, 28,12, 28,07, 27,59, 27,40, 27,37, 27,14, 27,04, 26,75, 26,68, 26,43, 26,28, 26,11, 25,69, 25,20, 24,44, 23,54, 22,58, 22,49 (24t). EI-MS: 705 (<1, $[\text{M}-1]^+$), 660 (1, $[\text{M}-\text{NO}_2]^+$), 565 (1, $[\text{M}-\text{SO}_2\text{Ph}]^+$), 267 (100), 210 (76), 141 (43), 98 (22), 97 (21), 84 (24), 78 (65), 77 (85), 70 (52), 69 (20), 68 (34), 64 (29), 56 (23), 55 (36), 51 (25), 44 (32), 43 (31), 41 (73). Anal. ber. für $\text{C}_{35}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_2$ (706,97): C 59,46, H 7,70, N 7,93, S 9,07; gef.: C 59,12, H 8,00, N 7,69, S 8,50.

2.2.4. *N*-(4-Benzolsulfonyl-8-benzolsulfonylamino-4-azaoctyl)-12-oxo-16-hexadecanlactam (**73**)

Zu einer Lsg. von 550 mg (0,78 mmol) **72** in 2,5 ml MeOH wurden 2,5 ml 0,5M MeONa/MeOH gegeben und 5 min bei 23° gerührt. Anschliessend wurde rasch das Gemisch aus 600 mg (4,07 mmol) TiCl_3 und 1,70 g (12,5 mmol) $\text{NaOAc} \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ in je 2,5 ml H_2O zugegeben und 90 min bei 23° gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde mit 3M wässr. HCl-Lsg. angesäuert und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Phase mit ges. NaHCO_3 -Lsg. und H_2O gewaschen, getrocknet, eingeengt und chromatographiert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:1): 430 mg (0,64 mmol, 82%) **73**, farbloses hochviskoses Öl, zwei Diastereoisomere (ca. 17:3).

IR (CHCl_3): 3185 (br.), 3005, 2935s, 2860, 1710, 1625s, 1480, 1460, 1450, 1370, 1330s, 1290, 1240, 1165s, 1090, 1070, 690. ^1H -NMR: 7,91-7,74 (m, 4 aromat. H); 7,60-7,46 (m, 6 aromat. H); 6,13 (t, J = 6,4,

ca. 0,85 NH, mit D₂O austauschbar); 4,99 (t, J = 6,0, ca. 0,15 NH, mit D₂O austauschbar); 3,44-2,95 (m, 5 CH₂N); 2,51-2,29 (m, 3 CH₂C=O); 1,84-1,29 (m, 26 H). ¹³C-NMR (nur Hauptisomeres): 210,81 (s, C(12)); 173,28 (s, C(1)); 140,66, 139,22 (2s, arom. C); 132,44, 132,17 (2d, arom. C); 129,05, 128,90, 127,05, 126,91 (4d, je 2 arom. C); 49,25, 48,33, 47,64, 44,53, 42,73, 41,97, 41,84, 32,14, 28,96, 28,04, 27,70 (11t); 27,43 (t, 2 C); 27,32, 27,23, 27,04, 26,45, 26,33, 24,42, 22,91, 21,04 (8t). EI-MS: 534 (1, [M-SO₂Ph]⁺), 91 (100).

2.2.5. *N*-(8-Amino-4-azaoctyl)-12-hydroxy-16-hexadecanlactam (**74**)

Eine Lsg. von 3,3 g Me₄NCl in 100ml EtOH (99%) wurde bis zum Erreichen des Grundstroms in einer geteilten Elektrode vorelektrolysiert: Kathode: Hg-Pool, Magnetrührer; Anode Elektrographit; Potential -2,3 V, Potentiostat, bezogen auf ges. Kalomel-Elektrode; bei 5°. Anschliessend wurde eine Lsg. von 1,33 g (1,97 mmol) **73** in 5 ml EtOH zugegeben und unter den oben angegebenen Bedingungen bis zum Verbrauch von 1440 Coulomb elektrolysiert. Nach Neutralisation mit verd. wässr. HCl-Lsg. wurde eingedampft, der Rückstand in ges. NaHCO₃-Lsg. aufgenommen, mit CH₂Cl₂ extrahiert und eingedampft. Nach Filtration in benzolischer Lsg. wurde 802 mg eines farbloses zähes Oels erhalten. Aufnehmen in EtOH, Neutralisation mit 2N HCl-Lsg., Eindampfen, Waschen des kristallinen Rückstandes mit Et₂O und Aceton und Trocknen am HV: 912 mg (1,94 mmol, 98%) **74**·2HCl, farblose Kristalle, zwei Diastereoisomere (ca. 6:1).

IR (KBr): 3420s (br.), 2930s, 2860, 2800 (br.), 1620s, 1515, 1460, 1370, 1350, 1280, 1220, 1170, 1100, 1030. ¹H-NMR (CD₃OD): 3,72-3,25 (m, 5 H); 3,16-2,88 (m, 3 CH₂N⁺); 2,47-2,40 (t-art. m, C(2)H₂); 2,07-1,23 (m, 30 H). ¹³C-NMR (CD₃OD, nur Hauptisomeres): 176,56 (s, C(1)); 70,67

(d, C(12)); 49,00, 48,05, 46,24, 43,24, 39,96, 37,01, 35,71, 33,17, 29,47, 29,15, 28,58, 28,34, 28,24, 27,97, 27,65, 25,59, 25,45, 24,41, 24,25, 24,19, 23,29 (21t). CI-MS: 398 $[M+1]^+$. EI-MS: 397 (17, M^{++}), 339 (100), 321 (26), 310 (39), 252 (32), 115 (51), 101 (64), 98 (50), 84 (71), 72 (51), 70 (78), 69 (24), 58 (26), 57 (29), 56 (32), 55 (54), 44 (52), 43 (47), 42 (23), 41 (47).

2.2.6. *N*-(8-amino-4-azaoctyl)-12-oxo-16-hexadecanlactam (**80**)

Eine Lsg. von 80,7 mg (0,17 mmol) **74** in 3 ml AcOH und 1 ml H₂O wurde mit 0,33 ml (0,17 mmol) einer CrO₃-Stammlsg. (203 mg CrO₃ in 3,0 ml H₂O und 0,87 ml H₂SO₄(konz., Merck)) versetzt und 15 min bei 70° gehalten. Nach weiterer Zugabe von 0,1 ml CrO₃-Lsg. wurde noch 10 min bei 70° gerührt. Dann wurde SO₂ durchgeleitet, eingedampft, in K₂CO₃-Lsg. aufgenommen und mit CHCl₃ extrahiert. Ueberführung ins Dihydrochlorid: 73,8 mg (0,16 mmol, 92%) **80**·2HCl, farblose Kristalle, in Lsg. mehrere Konformationsisomere.

Schmp. (MeOH/Aceton/Et₂O): 157-159°. IR (KBr): 3410 (br.), 2930s (br.), 2850s, 2530, 2460, 2420, 2060, 1710s, 1640s, 1520, 1485, 1460s, 1445, 1375, 1305, 1250, 1175, 1150, 1120, 1090, 1065, 1020, 940, 750. ¹H-NMR (CD₃OD): 3,88-3,30 (m, 4 H); 3,20-2,70 (m, 8 H); 2,60-2,34 (m, 4 H); 2,12-1,28 (m, 26 H). ¹³C-NMR (CD₃OD, nur charakteristische C-Atome): 213,15, 213,03 (2s, C(12)); 176,50, 176,31, 176,23, 176,15, 175,92, 175,82 (6s, C(1)). EI-MS: 377 (50, $[M-H_2O]^+$), 112 (23), 111 (60), 110 (40), 98 (46), 97 (50), 96 (29), 84 (93), 83 (28), 82 (20), 72 (23), 71 (20), 58 (26), 57 (29), 56 (59), 55 (86), 44 (81), 43 (92), 42 (61), 41 (100).

2.3. Inandenine **31** und **39**

2.3.1. Inandenin-10-ol (**31**)

Durch Filtrieren über Kieselgel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 7:3:1) wurden 200 mg (0,43 mmol) **74**·2HCl in die freie Base übergeführt. Nach Eindampfen wurde der Rückstand in einem Gemisch von 50 ml *o,m,p*-Xylol und 5 ml Et_3COH aufgenommen, mit 65 mg (0,34 mmol) versetzt und über Molekularsieb (*Union Carbide*, 4Å) 7 h unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen wurde vom Molekularsieb abgetrennt, in H_2O aufgenommen, mit K_2SO_4 basisch gestellt, mit CH_2Cl_2 extrahiert und über Kieselgel filtriert ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 7:3:1). Das Gleichgewichtsgemisch **74**/**31** wurde mittels HPLC getrennt: Portionen von ca. 50 mg auf Fertigsäulen *MN Nucleosil* 50-7, 250·20 mm; Laufmittel: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 800:150:33, frisch hergestellt; UV-Detektion bei 240 nm; Retentionszeiten: **31**: ca. 7 min, **74**: ca. 9 min. Fünfmaliges Durchlaufen: Isomerisierung/HPLC-Trennung, Ueberführung ins Dihydrochlorid: 144 mg (0,31 mmol, 72%) **31**·2HCl, farbloses hochviskoses Oel, zwei Diastereoisomere (>10:1).

IR (CHCl_3): 3380 (br.), 3000, 2940s, 2860, 1625s, 1460, 1430, 1375, 1240 (br.), 1125, 1090, 1050, 1010, 860, 660. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 3,72-3,30 (m, 5 H); 3,14-2,85 (m, 3 CH_2N^+); 2,51-2,44 (t-art. m, $\text{C}(20)\text{H}_2$); 2,12-1,29 (m, 30 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , nur Hauptisomeres): 177,30 (s, $\text{C}(21)$); 70,72 (d, $\text{C}(10)$); 48,94, 48,41, 45,86, 42,63, 40,38, 36,87, 36,47, 33,57, 29,92, 29,79, 28,81 (11t); 28,65 (t, 2 C); 28,54, 26,88, 26,64, 26,01 (4t); 25,77 (t, 2 C); 24,74, 23,22 (2t). CI-MS: 398 $[M+1]^+$. EI-MS: 397 (18, M^{++}), 380 (9, $[M-\text{OH}]^+$), 367 (19, $[M-\text{CH}_2\text{NH}_2]^+$), 115 (25), 101 (38), 98 (38), 84 (70), 72 (73), 71 (21), 70 (100), 69 (44), 58 (35), 57 (31), 56 (36), 55 (59), 44 (77), 43 (43), 42 (23), 41 (51).

Die physikalischen Eigenschaften sind, mit Ausnahme der optischen Drehung, identisch mit denjenigen des natürlichen Gemisches der Inandeninole **31-34**, soweit die Spektren davon gemessen wurden.

2.3.2. Inandenin-10-on (**39**)

Analog 2.2.6 wurden 27,6 mg (0,059 mmol) **31**·2HCl mit insgesamt 0,21 ml CrO₃-Stammlsg. behandelt und aufgearbeitet: 26,7 mg (0,057 mmol, 97%) **39**·2HCl, blassgelbes, hochviskoses Öl.

IR (CHCl₃, freie Base): 3385, 2940_s, 2860, 1710, 1625_s, 1460, 1425, 1375, 1245 (br.), 1120, 1095. ¹H-NMR (CD₃OD): 4,00-3,78 (m, 2 H); 3,70-3,22 (m, 4 H); 3,14-2,85 (m, 4 H); 2,85-2,26 (m, 4 H); 2,22-0,82 (m, 28 H). CI-MS: 378 [M-OH]⁺. EI-MS: 377 (19, [M-H₂O]⁺), 111 (100), 97 (28), 70 (25), 69 (21), 57 (32), 55 (35), 44 (36), 43 (46), 41 (35).

Die physikalischen Eigenschaften sind identisch mit denjenigen des natürlichen Gemisches der Inandeninone **40/41**, soweit die Spektren davon gemessen wurden.

2.4. Inandenin- und Inandenin-Vorläufer-Derivate **78**, **79** und **81**

2.4.1. N,N'-Diacetyl-inandinin-10-ol (**78**)

Ein Gemisch von 22,9 mg (0,049 mmol) **31**·2HCl und 250 mg AcONa (wasserfrei) in 5 ml Ac₂O wurde 17 h bei 23° gerührt und anschliessend eingedampft. Das so erhaltene, rohe **77** wurde in MeOH aufgenommen, die erhaltene Lsg. mit HCl(g) gesättigt und 17 h bei 23° stehen gelassen. Eingedampft zur Trockene, gelöst in ges. K₂CO₃-Lsg., extrahiert mit CHCl₃ und über Kieselgel filtriert (CHCl₃/MeOH 9:1): 23,6 mg (0,049

mmol, 100%) **78**, farbloser Lack, mehrere Diastereoisomere und evt. Konformationsisomere.

IR (CHCl₃): 3450, 3350 (br.), 3000, 2935_s, 2860, 1665, 1630_s, 1550, 1515, 1480, 1465, 1425, 1370, 1300, 1265 (br.), 1090 (br.), 1000. ¹H-NMR: .6,58-6,44, 6,38-6,22, 6,05-5,92 (3m, NH, mit D₂O langsam austauschbar); 3,77-3,56 (m, 1 H); 3,50-3,12 (m, 10 H); 2,48-1,20 (m, 39 H, darin OH, mit D₂O austauschbar). ¹³C-NMR (Nur charakteristische C-Atome): 173,17, 172,91, 172,72, 170,46, 170,32 (5_s, 3 CONR); 70,61, 70,44, 70,13 (3_d, C(10)). EI-MS: 481 (11, M⁺), 463 (7, [M-OH]⁺), 453 (6, [M-CO]⁺), 438 (59, [M-CH₃CO]⁺), 169 (57), 157 (28), 143 (28), 114 (27), 112 (53), 104 (35), 100 (20), 98 (21), 87 (24), 85 (20), 84 (46), 83 (30), 81 (25), 72 (32), 71 (34), 70 (66), 69 (45), 68 (46), 67 (42), 58 (22), 57 (54), 56 (31), 55 (73), 44 (56), 43 (92).

Die physikalischen Eigenschaften sind, mit Ausnahme der optischen Drehung, identisch mit denjenigen des Gemisches der N,N'-Diacetyl-Derivate der Inandeninole **31-34** natürlichen Ursprungs, soweit die Spektren davon gemessen wurden.

Die chromatographische Korrelation mit den N,N'-Diacetyl-Derivaten des natürlichen Inandeninol-Gemisches **31-34** erfolgte mit DC (Merck HPTLC-Fertigplatten RP-18 F_{254s} für Nano-DC (MeOH/H₂O 7:3): R_f = 0,23; Polygram® SIL N-HR-UV₂₅₄ Fertigfolien (CHCl₃/MeOH 9:1): R_f = 0,17) und mit HPLC (MN-Nucleosil® 7-C₁₈, 250/8/4 mm, Laufmittel 60proz. wässr. MeOH).

2.4.2. *N*-(4-Acetyl-8-acetylamino-4-azaoctyl)-12-hydroxy-16-hexadecan-
lactam (**78**) und *N,N'*-Diacetyl-inandenin-10-ol (**79**)

Analog 2.4.1 wurden ca. 5 mg eines Gleichgewichtsgemisches **74/31** (aus Versuch 2.3.1) vorerst acetyliert und das gebildete *N,N'*,*O*-Triacetyl-Gemisch **76/77** durch Umesterung in das *N,N'*-Diacetyl-Gemisch **78/79** übergeführt. Trotz der Verwendung verschiedener Laufmittelsysteme konnte auf SiO_2 -DC-Platten weder beim **76/77**- noch beim **78/79**-Gemisch eine Trennung der beiden Komponenten beobachtet werden.

2.4.3. *N,N'*-Diacetyl-inandenin-10-on (**81**)

Analog 2.2.4 wurden 20,0 mg (0,42 mmol) **79** mit insgesamt 0,18 ml CrO_3 -Stammlsg. behandelt und aufgearbeitet: 17,0 mg (0,35 mmol, 85%) **81**, farbloser Lack, mehrere Diastereoisomere und evt. Konformationsisomere. Die Acetylierung von **39** analog 2.4.1 lieferte dasselbe Produkt mit geringerer Ausbeute.

IR (CHCl_3): 3470, 3360 (br.), 2995, 2935_s, 2860, 1710_s, 1665, 1630_s, 1550, 1480, 1460, 1425, 1370, 1250 (br.). $^1\text{H-NMR}$: 6,62-6,48, 6,46-6,34, 6,26-6,15 (3_m, NH); 3,50-3,21 (m, 10 H); 2,58-2,21 (m, 7 H); 2,16-1,87 (m, 2 COCH_3); 1,94-1,20 (m, 25 H). EI-MS: 479 (17, M^{+}), 451 (13, $[M-\text{CO}]^{+}$), 436 (88, $[M-\text{CH}_3\text{CO}]^{+}$), 169 (100), 168 (20), 157 (34), 143 (30), 114 (27), 112 (74), 100 (20), 98 (27), 87 (21), 85 (23), 84 (53), 83 (33), 72 (35), 71 (28), 70 (86), 69 (44), 76 (24), 58 (21), 57 (39), 56 (34), 55 (73), 44 (46), 43 (88), 41 (47).

Die physikalischen Eigenschaften sind identisch mit denjenigen des natürlichen **81**, soweit die Spektren davon gemessen wurden.

Die chromatographische Korrelation mit **81** natürlichen Ursprungs erfolgte mit DC (Merck DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ (CHCl₃/MeOH 9:1): R_f = 0,22; (MeOH/Et₂O 2:8): R_f = 0,14; Referenz: N,N'-Diacetyl-Derivat von **40/41**, läuft etwas schneller) und mit HPLC (MN-Nucleosil® 7-C₁₈, 250/8/4 mm, Laufmittel 57,5proz. wässr. MeOH).

2.5. Oxolactam **84**

2.5.1. *N*-(8-Amino-4-azaoctyl)-13-hydroxy-16-hexadecanlactam (**83**)

Analog 2.2.6 wurden 100,0 mg (0,14 mmol) 13-Oxo-N-(4-tosyl-8-tosyl-amino-4-azaoctyl)-16-hexadecanlactam (**82**) [14]¹³⁾ elektrolysiert und aufgearbeitet: 66,8 mg (0,14 mmol, 100%) **83**•2HCl, farblose Kristalle.

IR (KBr): 3380 (br.), 2930s, 2855, 2820, 2530, 2475, 2405, 1640s, 1510, 1480, 1455, 1425, 1385, 1350, 1290, 1250, 1170, 1110, 1080, 1050, 1025, 980, 945, 885, 750. CI-MS: 398 [M+1]⁺. EI-MS: 397 (3, M⁺), 339 (42), 115 (30), 101 (47), 98 (47), 97 (20), 85 (20), 84 (100), 83 (27), 72 (47), 71 (29), 70 (93), 69 (34), 67 (20), 58 (30), 57 (37), 56 (38), 55 (65).

2.5.2. *N*-(8-Amino-4-azaoctyl)-13-oxo-16-hexadecanlactam (**84**)

Analog 2.2.6 wurden 63,4 mg (0,13 mmol) **83**•2HCl mit insgesamt 0,35 ml CrO₃-Stammlsg. behandelt und aufgearbeitet: 62,6 mg (0,13 mmol, 99%) **84**•2HCl, farblose Kristalle.

13) Dieses Ausgangsmaterial wurde mir freundlicherweise von R. Wälchli zur Verfügung gestellt.

IR (KBr): 3435 (br.), 2930s, 2860, 1710, 1625s (br.), 1460, 1370. EI-MS: 377 (37, $[M-H_2O]^+$), 125 (21), 124 (26), 112 (23), 111 (30), 110 (46), 109 (26), 98 (51), 97 (54), 96 (46), 85 (27), 84 (88), 83 (53), 82 (31), 81 (21), 72 (27), 71 (38), 70 (73), 69 (31), 68 (20), 58 (32), 57 (56), 56 (45), 55 (54), 45 (31), 44 (100), 43 (56), 42 (34), 41 (73). 1H -NMR (CD_3OD): 3,58-3,26 (m, 2 CH_2NCO); 3,14-2,89 (m, 3 CH_2N^+); 2,63-2,35 (m, 2 CH_2CO , CH_2CON); 2,10-1,25 (m, 26 H).

2.6. Vorversuche zur Synthese von Oncinotin (28)

2.6.1. 4'-Phthalimido-inandenin-10-ol (95)

Durch Filtrieren über Kieselgel ($CHCl_3/MeOH/NH_4OH$ 7:3:1) wurden 44 mg (0,095 mmol) **31**·2HCl in die freie Base übergeführt. Nach Eindampfen des Lsgm. wurde in 3 ml THF aufgenommen und mit 30 mg (0,105 mmol) Nefkens-Reagenz [36] versetzt. Nach 2 h bei 23° und 15 h bei 4° wurde chromatographiert ($CHCl_3/MeOH/NH_4OH$ 85:14:1): 23,3 mg (0,044 mmol, 47%, nicht optimiert) **95**, farblose Kristalle.

IR ($CHCl_3$): 3000, 2940s, 2865, 1775, 1715s, 1625, 1465, 1440, 1400, 1375, 1340, 1125, 1090, 1040. EI-MS: 527 (6, M^{+}), 84 (23), 83 (100), 55 (24), 44 (35), 43 (24), 42 (34), 41 (20).

2.6.2. N-(8-Phthalimido-3-azaoctyl)-12-hydroxy-16-hexadecanlactam (99)

Analog 2.6.1 wurden 182,8 mg (0,46 mmol) **73** mit 110 mg (0,51 mmol) Nefkens-Reagenz 2 h bei 23° umgesetzt. Chromatographie ($CHCl_3/MeOH/NH_4OH$ 85:14:1): 216 mg (0,41 mmol, 89%) **99**, farblose Kristalle.

IR ($CHCl_3$): 3000, 2940s, 2865, 1775, 1715s, 1625, 1550, 1465, 1440, 1400, 1375, 1340, 1125, 1090, 1040. EI-MS: 527 (2, M^{+}), 83 (100), 44

(32), 43 (23), 42 (42). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 7,94-7,77 (m, 4 arom. H); 3,81-3,23 (m, 2 CH_2NCO , $\text{CH}_2\text{N}(\text{CO})_2$); 3,15-2,86 (m, 2 CH_2N^+); 2,47-2,33 (t-art. m, 2 CH_2CON); 2,03-1,18 (m, 29 H).

2.6.3. 4'-Phthalimido-oncinotin (98)

a) via 10-Chloro-4'-phthalimido-inandenin (96): Eine Lsg. von 8 mg (0,014 mmol) **95**•HCl in 2 ml SOCl_2 und 3 mg HMPTA wurde 4 h bei 23° stehen gelassen. Nach Abdampfen des Lsgm. wurde eine Probe des so erhaltenen rohen **96** chromatographiert ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 85:14:1) und davon ein MS gemessen. Der Rest wurde in 20 ml EtOH aufgenommen, mit 5 Tropfen Et_3N und 5 mg NaI versetzt und 2 h unter Rückfluss gekocht. Filtrieren über Kieselgel (CH_2Cl_2): **98**, roh.

96: EI-MS: 509 (17, $[\text{M-HCl}]^+$), 123 (58), 11 (22), 110 (34), 98 (25), 97 (29), 96 (26), 84 (28), 83 (100), 70 (21), 56 (23), 55 (33), 44 (41), 43 (29), 42 (49), 41 (40).

b) via 4'-Phthalimido-inandenin-10-on (97): Analog 2.2.6 wurden 15,3 mg (0,029 mmol) **95** mit insgesamt 0,11 ml CrO_3 -Stammlsg. behandelt. Die so erhaltenen 17 mg **97** (roh) wurden in 25 ml EtOH gelöst und mit 15 mg Pd/C(10%) als Katalysator 22 h unter H_2 (1 atm) gerührt. Filtrieren über Cellit: 17 mg **98**, roh.

c) ausgehend von **99**: Analog a) wurden 71 mg (013 mmol) **99**•HCl mit SOCl_2 behandelt. Vom so erhaltenen rohen **100** wurden 5 mg in 25 ml o,m,p-Xylol und 2 ml Et_3COH aufgenommen und 3,5 h über Molekularsieben (Union Carbide 4 Å) gekocht: Gemisch von **100**, **96** und **98** (ca. 35:30:35, DC)

Das aus den Versuchen a) und b) stammende rohe **98** wurde chromatografiert ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 9:1:0,5): IR (CHCl_3): 3000, 2940s, 2860, 1770, 1715s, 1630, 1460, 1440, 1400, 1370, 1335, 1120, 1090, 1040. EI-MS: 509 (93, M^{++}), 427 (21), 383 (21), 307 (41), 231 (29), 160 (20), 123 (26), 122 (100), 109 (48), 98 (28), 97 (31), 96 (32).

III. Synthese α,β -ungesättigter γ -Oxolactone

1. [n+2]-C-ZIP-Reaktion

1.1. α -Nitro- α' -methylketone **115a-c**

1.1.1. 2-Oxocyclooctancarbonsäure-ethylester (**121b**)

Zu einer Suspension von 347 mmol (aus 15,2 g NaH-Oeldispersion (55%)) in 220 ml Toluol wurden 29 ml (240 mmol) $(\text{EtO})_2\text{CO}$ gegeben und das Gemisch zum Sieden erhitzt [54]. Nach langsamer Zugabe von 15,0 g (119 mmol) Cyclooctanon (**120b**) in 50 ml Toluol wurde ca 15 min, bis zur beendeten Gasentwicklung, weitergerührt. Unter Eiskühlung wurden 13 ml AcOH zugetropft. Die entstandene Fällung wurde mit H_2O gelöst, die H_2O -Phase mit Toluol extrahiert, der Extrakt getrocknet und eingeeengt. Destillation ($73^\circ/0,1$ Torr): 21,5 g (110 mmol, 92%) **121b**, farblose Flüssigkeit, in Lsg. zu ca. 55% enolisiert.

IR (Film): 2960s, 2825, 1740s, 1710s, 1640s, 1610s, 1465, 1445, 1395, 1375, 1350, 1320, 1245, 1225s, 1195, 1175s, 1105, 1090, 1045, 1015, 960, 890, 850, 750. $^1\text{H-NMR}$: 12,61 (s, ca. 0,55 Enol-H); 4,21 (q, J = 7,0, ca. 0,55 OCH_2 , Enolform); 4,14 (q, J = 7,1, ca. 0,45 OCH_2 , Ketoform); 3,58 (dd, J = 8,8, 6,4, ca. 0,45 C(2)H, Ketoform); 2,70-1,38 (m, 12 H); 1,30 (t, J = 7,0, ca. 0,55 CH_3 , Enolform); 1,24 (t, J = 7,1, ca. 0,45 CH_3 , Ketoform). EI-MS: 198 (13, $M^{+\cdot}$), 170 (10, $[M-\text{C}_2\text{H}_5]^+$), 153 (21, $[M-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$), 152 (34), 124 (43), 98 (28), 97 (27), 96 (37), 95 (21), 88 (23), 84 (22), 83 (29), 82 (27), 81 (26), 80 (24), 79 (29), 73 (42), 70 (21), 69 (20), 68 (38), 67 (53), 55 (100), 54

(23), 45 (63), 44 (66), 43 (59), 42 (34), 41 (73). Anal. ber. für $C_{11}H_{18}O_3$ (198,26): C 66,64, H 9,15; gef.: C 66,36, H 9,27.

1.1.2. 2-Oxocyclododecancarbonsäure-ethylester (**121c**)

Analog 1.1.1 wurden 10,0 g Cyclododecanon (**120c**) mit 13,3 ml (110 mmol) $(EtO)_2CO$ umgesetzt. Destillation (130°(LB)/0,04 Torr): 13,0 g (51 mmol, 93%) **121c**, farblose Flüssigkeit, in Lsg. zu <5% enolisiert.

IR (Film): 2930s, 2860, 1740, 1710s, 1635, 1470, 1445, 1410, 1395, 1370, 1265, 1240, 1175, 1090, 1025, 950, 860, 725. 1H -NMR: 12,93 (s, <0,5 Enol-H); 4,19 (q, J = 7,2, <0,5 OCH_2 , Enolform); 4,16 (q, J = 7,2, ca. 1 OCH_2 , Ketoform); 3,61 (dd, J = 11,4, 3,4, ca. 1 C(2)H, Ketoform); 2,76-1,19 (m, 23 H). EI-MS: 254 (<1, M^{+}), 209 (6, $[M-C_2H_5O]^+$), 130 (20), 112 (26), 101 (20), 98 (100), 84 (32), 83 (21), 73 (33), 69 (21), 55 (60), 41 (62). Anal. ber. für $C_{15}H_{26}O_3$ (254,37): C 70,83, H 10,30; gef.: C 70,58, H 10,25.

1.1.3. 1-Methyl-2-oxocyclooctancarbonsäure-ethylester (**122b**)

Zu einer Lsg. von 3,7 g (18,6 mmol) **121b** und 2,36 ml (37,2 mmol) CH_3I in 14 ml CH_2Cl_2 wurde eine Lsg. von 6,3 g (18,6 mmol) Bu_4NHSO_4 und 1,48 g (37,2 mmol) NaOH in 14 ml H_2O gegeben und 15 h bei 23 ° stark gerührt [55]. Die wässr. Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert, der Extrakt eingengt, in Et_2O aufgenommen, mit H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet und eingedampft. Destillation (90°(LB)/0,1 Torr): 3,82 g (18,0 mmol, 97%) **122b**, farblose Flüssigkeit.

IR (Film): 2930s, 2860, 1735s, 1710s, 1470, 1450, 1375, 1330, 1300, 1280, 1250, 1225, 1195, 1175, 1160, 1130, 1080, 1020, 950, 870. 1H -

NMR: 4,22-4,09 (m, OCH₂); 2,91-2,77 (m, 1 H); 2,64-2,49 (m, 1 H); 2,35-2,25 (m, 1 H); 2,00-0,85 (m, 15 H, darin bei 1,25 (t, J = 7,1, (CH₂)CH₃)). EI-MS: 212 (7, M⁺), 184 (3, [M-C₂H₅]⁺), 167 (27), 166 (100), 139 (21), 138 (32), 115 (20), 102 (42), 98 (27), 95 (23), 87 (59), 74 (27), 69 (52), 55 (69), 43 (25), 42 (22), 41 (96). Anal. ber. für C₁₂H₂₀O₃ (212,29): C 67,89, H 9,50; gef.: C 67,83, H 9,61.

1.1.4. 1-Methyl-2-oxocyclododecancarbonsäure-ethylester (**122c**)

Analog 1.1.3 wurden 6,8 g (26,7 mmol) **121c** mit 3,35 ml (53,5 mmol) CH₃I umgesetzt. Destillation (140°(LB)/0,04 Torr): 7,0 g (26,1 mmol, 98 %) **122c**, farblose Flüssigkeit.

IR (Film): 2925s, 2860, 1750, 1710s, 1470, 1445, 1410, 1370, 1280, 1255, 1235, 1200, 1190, 1150, 1130, 1005, 1030, 860, 730. ¹H-NMR: 4,18 (q, J = 7,1, OCH₂); 3,00-2,84 (m, 1 H); 2,24-2,05 (m, 3 H); 1,82-1,65 (m, 1 H); 1,46-0,86 (m, 21 H, darin bei 1,26 (t, J = 7,1, (CH₂)CH₃)). ¹³C-NMR: 206,36 (s, C(1)); 173,19 (s, CO₂R); 60,69 (t, OCH₂); 59,19 (s, C(2)); 33,51, 32,27, 26,42, 26,19, 23,42, 22,52, 21,98, 21,90, 21,35, 19,29 (10t); 17,97, 13,73 (2q). CI-MS: 269 [M+1]⁺. EI-MS: 268 (2, M⁺), 223 (3, [M-C₂H₅O]⁺), 112 (100), 98 (26), 87 (28), 69 (28), 55 (38), 41 (51). Anal. ber. für C₁₆H₂₈O₃ (268,40): C 71,60, H 10,52; gef.: C 71,41, H 10,65.

1.1.5. 2-Methylcyclooctanon (**119b**)

In 250 ml EtOH/H₂O (1:1) wurden 23,2 g (110 mmol) **122b** und 12,3 g (220 mmol) KOH gelöst und das Gemisch 15 h unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen des Lsgm. auf ca. ¼ des Volumens wurde mit H₂O verdünnt, mit NaCl gesättigt, mit Et₂O extrahiert, der Extrakt getrocknet

und eingedampft. Destillation (100-105°/14 Torr): 14,0 g (100 mmol, 91%) **119b**, farblose Flüssigkeit.

IR (Film): 2935s, 2875, 2860, 1705s, 1470, 1450, 1415, 1380, 1365, 1350, 1335, 1270, 1255, 1240, 1200, 1165, 1140, 1120, 1100, 1085, 1070, 1055, 1010, 970, 940, 910, 860, 840, 820. ¹H-NMR: 2,67-2,57 (m, C(2)H); 2,45-2,34 (m, C(8)H₂); 1,99-1,09 (m, 10 H); 1,06 (d, J = 6,7, C(2)CH₃). EI-MS: 140 (17, M⁺), 98 (80), 97 (20), 84 (26), 83 (33), 70 (28), 69 (42), 56 (57), 55 (89), 43 (34), 42 (63), 41 (100). Anal. ber. für C₉H₁₆O (140,22): C 77,09, H 11,50; gef.: C 76,95, H 11,26.

1.1.6. 2-Methylcyclododecanon (**119c**)

Analog 1.1.5 wurden 12,4 g (46,3 mmol) **122c** mit 5,2 g (93 mmol) KOH behandelt. Destillation (70°(LB)/10⁻⁴ Torr): 8,9 g (45,6 mmol, 98%) **119c**, farblose Flüssigkeit.

IR (Film): 2940s, 2870, 1710s, 1470, 1450, 1415, 1375, 1350, 1290, 1250, 1140, 1120, 1070, 1030, 1010, 945, 835, 730. ¹H-NMR: 2,79-2,30 (m, C(2)H und C(12)H₂); 1,78-1,14 (m, 18 H); 1,08 (d, J = 7,0, C(2)CH₃). EI-MS: 196 (10, M⁺), 98 (34), 97 (20), 84 (20), 83 (29), 81 (21), 72 (41), 70 (20), 69 (47), 67 (22), 57 (29), 56 (37), 55 (100), 43 (49), 42 (29), 41 (100). Anal. ber. für C₁₃H₂₄O (196,34): C 79,53, H 12,32; gef.: C 78,99, H 11,94.

1.1.7. 3-Methyl-2-trimethylsilyloxycyclohexen (**124a**)

Eine Lsg. von 15,4 ml (107,0 mmol) (i-Pr)₂NH in 150 ml THF wurde auf -78° abgekühlt, langsam mit 77 ml (ca. 107 mmol) BuLi (ca. 1,6M in Hexan) versetzt, auf 0° erwärmt und 1 h gerührt. Nach erneutem Abküh-

auf -90 -- -80° wurde sehr langsam eine Lsg. von $10,0$ g ($89,3$ mmol) 2-Methylcyclohexanon (**119a**) in 10 ml THF zugetropft und 1 h bei dieser Temperatur weitergerührt. Nach Zugabe von $20,5$ ml Trimethylchlorsilan (TMSiCl) wurde die Kühlung unterbrochen und das Gemisch nach Erreichen von 23° 15 h nachgerührt. Das Lsgm. wurde abgedampft, der Rückstand in Et_2O /Hexan ($1:1$) aufgenommen, über Kieselgel filtriert und das Lsgm. abgedampft. Destillation (70 -- $71^{\circ}/14$ Torr): $14,8$ g ($80,4$ mmol, 90%) **124a**, farblose Flüssigkeit.

IR (Film): 3050 , $2960s$, $2940s$, 2860 , 2845 , $1660s$, 1460 , 1445 , 1375 , 1360 , 1340 , 1295 , 1265 , $1250s$, 1225 , $1190s$, $1175s$, 1115 , 1100 , 1085 , 1035 , 1010 , 1000 , $955s$, $905s$, 870 , $845s$, 805 , 755 . $^1\text{H-NMR}$: $4,81$ -- $4,77$ (m , $\text{C}(1)\text{H}$); $2,15$ -- $1,32$ (m , 7 H); $1,03$ (d , $J = 6,9$, $\text{C}(3)\text{CH}_3$); $0,17$ (s , $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$). EI-MS: 184 (26 , M^{+}), 169 (53), 142 (23), 127 (22), 75 (100), 73 (93), 44 (35). Anal. ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{SiO}$ ($184,36$): C $65,15$, H $10,94$; gef.: C $65,23$, H $10,84$.

1.1.8. 3-Methyl-2-trimethylsilyloxycycloocten (**124b**)

Analog 1.1.7 wurden $14,0$ g (100 mmol) **119b** mit 120 mmol $\text{LiN}(i\text{-Pr})_2$ und anschliessend mit $22,7$ ml (175 mmol) TMSiCl umgesetzt. Destillation ($120^{\circ}(\text{LB})/14$ Torr): $19,8$ g ($93,4$ mmol, 93%) **124b**, farblose Flüssigkeit.

IR (Film): 3050 , 2965 , $2930s$, 2855 , 1680 , $1660s$, 1455 , 1380 , 1370 , 1305 , 1270 , $1255s$, 1245 , 1220 , $1180s$, 1155 , 1140 , 1100 , 1055 , 1020 , 1005 , 975 , 945 , 920 , $880s$, $850s$, 755 . $^1\text{H-NMR}$: $4,74$ (t , $J = 8,3$, $\text{C}(1)\text{H}$); $2,84$ -- $2,66$ (m , $\text{C}(3)\text{H}$); $2,14$ -- $1,94$ (m , $\text{C}(8)\text{H}_2$); $1,83$ -- $1,17$ (m , 8 H); $0,97$ (d , $J = 6,7$, $\text{C}(3)\text{CH}_3$); $0,11$ (s , $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$). EI-MS: 212 (2 ,

M^+), 170 (25), 157 (31), 75 (48), 73 (100), 45 (21). Anal. ber. für $C_{12}H_{24}SiO$ (212,41): C 67,86, H 11,39; gef.: C 67,60, H 11,10.

1.1.9. 3-Methyl-2-trimethylsilyloxycyclododecen (**124c**)

Analog 1.1.7 wurden 1,00 g (5,10 mmol) **119c** mit 6,12 mmol $LiN(i-Pr)_2$ und anschliessend mit 0,96 ml (7,65 mmol) $TMSiCl$ umgesetzt. Destillation ($85^\circ(LB)/10^{-4}$ Torr): 1,34 g (5,00 mmol, 98%) **124c**, farblose Flüssigkeit, zwei Diastereoisomere (E-Isomer <5%).

IR (Film): 2930s, 2865s, 1670s, 1465, 1450, 1410, 1375, 1330, 1310, 1280, 1255s, 1220, 1205, 1180, 1145, 1130, 1095s, 1060, 1035, 1010, 970, 950, 930, 905, 845s, 760, 700. 1H -NMR: 4,50 (dd, $J = 7,9, 6,9$, ca. 1 C(1)H, Z-Isomer); 4,38 (dd, $J = 11,7, 4,6$, <0,05 C(1)H, E-Isomer); 2,21-1,82 (m, 3 H); 1,55-1,20 (m, 16 H); 0,96 (d, $J = 6,9$, ca. 1 C(3)CH₃, Z-Isomer); 0,95 (d, $J = 6,8$, <0,05 C(3)CH₃, E-Isomer); 0,21-0,11 (m, Si(CH₃)₃). EI-MS: 268 (11, M^+), 157 (32), 144 (77), 75 (34), 73 (100). Anal. ber. für $C_{16}H_{32}SiO$ (268,52): C 71,57, H 12,01; gef.: C 71,71, H 11,79.

1.1.10. 2-Methyl-6-nitrocyclohexanon (**115a**)

Eine Lsg. von 4,33 g (32,6 mmol) NO_2BF_4 in 70 ml CH_3CN wurde auf -25° abgekühlt und tropfenweise mit 5,00 g (27,2 mmol) **124a** in 5 ml CH_3CN versetzt [53]. Nach beendeter Zugabe wurde 1 h bei -25° und 3 h bei 23° nachgerührt, wieder auf -25° abgekühlt und mit 4,5 g $AcONa$ in 20 ml H_2O neutralisiert. Das Lsgm. wurde abgedampft, der Rückstand in H_2O aufgenommen, mit Et_2O extrahiert, die org. Phasen mit H_2O und ges. $NaCl$ -Lsg. gewaschen, getrocknet und über Kieselgel filtriert. Chroma-

tographie (Et₂O/Hexan 1:7): 3,24 g (20,6 mmol, 76%) **115a**, blassgelbes Öl, drei Isomere (Enolform/Ketoform 1/Ketoform 2 ca. 2:2:1).

IR (Film): 2945s, 2875, 1795, 1730s, 1605, 1560s, 1510, 1445, 1410, 1375, 1335, 1295, 1250, 1215, 1130, 1100, 1070, 1050, 1025, 985, 965, 910, 890, 845, 740. ¹H-NMR: 14,24 (br. s, ca. 0,4 Enol-H); 5,33 (dd, J = 12,4, 6,2, ca. 0,4 C(6)H, Ketoform 1); 5,06 (t, J = 5,2, ca. 0,2 C(6)H, Ketoform 2); 2,88-0,98 (m, 10 H, darin bei 1,30 (d, J = 7,3, C(2)CH₃, Enolform); 1,18 (d, J = 6,8, C(2)CH₃, Ketoform 2); 1,11 (d, J = 6,4, C(2)CH₃, Ketoform 1)). CI-MS: 158 [M+1]⁺, 140 [M-OH]⁺, 111 [M-NO₂]⁺. Anal. ber. für C₇H₁₁NO₃ (157,17): C 53,50, H 7,06, N 8,91; gef.: C 53,35, H 7,11, N 8,91.

1.1.11. 2-Methyl-8-nitrocyclooctanon (**115b**)

Analog 1.1.10 wurden 2,31 g (10,9 mmol) **124b** mit 1,74 g (13,1 mmol) NO₂BF₄ umgesetzt. Chromatographie (Lobar B: Et₂O/Hexan 1:10): 1,11 g (6,0 mmol, 55%) **115b**, blassgelbes Öl, drei Isomere (Enolform/Ketoform 1/Ketoform 2 ca. 4:9:7).

IR (Film): 2940s, 2875, 1725s, 1560s, 1470, 1455, 1405, 1380, 1360, 1345, 1315, 1250, 1225, 1200, 1165, 1080, 1055, 1005, 995, 975, 950, 880, 860, 820, 735. ¹H-NMR: 15,33 (d, J = 0,7, ca. 0,2 Enol-H); 5,55 (dd, J = 10,1, 4,2, ca. 0,35 C(8)H, Ketoform 2); 5,33-5,25 (symm. m, ca. 0,45 C(8)H, Ketoform 1); 3,19-2,71 (m, C(2)H); 2,49-0,97 (m, 13 H, darin bei 1,27 (d, J = 6,9, C(2)CH₃, Ketoform 1); 1,24 (d, J = 6,6, C(2)CH₃, Enolform); 1,17 (d, J = 6,7, C(2)CH₃, Ketoform 2). CI-MS: 371 [2M+1]⁺, 357, 353, 186 [M+1]⁺, 168 [M-OH]⁺. Anal. ber. für C₉H₁₅NO₃ (185,22): C 58,36, H 8,16, N 7,56; gef.: C 57,97, H 8,00, N 7,76.

1.1.12. 2-Methyl-12-nitrocyclododecanon (**115c**)

Analog 1.1.10 wurden 1,00 g (3,7 mmol) **124c** mit 0,59 g (4,5 mmol) NO_2BF_4 umgesetzt. Kristallisation ($\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$): 0,65 g (2,7 mmol, 72%) **115c**, farblose Nadeln.

Schmp.: 87,0-87,6°. IR (KBr): 2935s, 2905, 2875, 2855, 1730s, 1640, 1565s, 1545, 1470, 1460, 1450, 1430, 1380, 1370, 1345, 1330, 1310, 1285, 1270, 1265, 1240, 1170, 1160, 1145, 1115, 1090, 1070, 1055, 1020, 1010, 950, 875, 850, 810, 770, 740, 715. $^1\text{H-NMR}$: 5,57 (dd, J = 8,6, 3,9, C(12)H); 3,16-3,00 (m, C(2)H); 2,57-2,39 (m, 1 H); 2,12-1,07 (m, 20 H, darin bei 1,18 (d, J = 7,0, C(2)CH₃)). CI-MS: 242 [M+1]⁺, 224 [M-OH]⁺, 196 [M+1-NO₂]⁺. Anal. ber. für C₁₃H₂₃NO₃ (241,33): C 64,70, H 9,61, N 5,80; gef.: C 64,51, H 9,50, N 5,62.

1.2. ZIP-Vorläufer **118a-c**

1.2.1. 3-(3-Methyl-1-nitro-2-oxocyclohexyl)propionsäure-methylester (**118a**)

Zu einer Lsg. von 100 mg (0,64 mmol) **115a** in 2 ml CH₃CN wurden 61 mg (0,76 mmol) Acrylsäure-methylester und 0,1 ml (0,64 mmol) DBU gegeben und das Gemisch bei 23° 15 h gerührt. Nach Eindampfen des Lsgm. wurde in H₂O aufgenommen, mit CH₂Cl₂ extrahiert, der org. Extrakt mit H₂O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet und über Kieselgel filtriert (CH₂Cl₂). Chromatographie (Et₂O/Hexan 1:9): 133 mg (0,55 mmol, 86%) **118a**, blassgelbes Öl.

IR (Film): 2940, 2880, 1740s (br.), 1545s, 1440s, 1380, 1360, 1340, 1310, 1270, 1205s, 1180, 1135, 1095, 1070, 1040, 995, 970, 880, 840,

810, 750. $^1\text{H-NMR}$: 3,68 (*s*, OCH_3); 2,93-2,00 (*m*, 7 H); 1,85-1,60 (*m*, 3 H); 1,46-1,26 (*m*, 1 H); 1,10 (*d*, $J = 6,4$, $\text{C}(3')\text{CH}_3$). CI-MS : 244 $[M+1]^+$, 212 $[M-\text{OCH}_3]^+$, 197 $[M-\text{NO}_2]^+$, 165 $[M-\text{NO}_2-\text{CH}_3\text{OH}]^+$. Anal. ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ (243,26): C 54,31, H 7,04, N 5,76; gef.: C 54,53, H 7,02, N 5,61.

1.2.2. 3-(3-Methyl-1-nitro-2-oxocyclooctyl)propionsäure-methylester
(**118b**)

Analog 1.2.1 wurden 210 mg (1,14 mmol) **115b** mit 0,24 ml (2,84 mmol) Acrylsäure-methylester umgesetzt. Chromatographie (Lobar A: Et_2O /Hexan 1:10) 85 mg **118b** (Diastereoisomer 1) und 147 mg **118b** (Diastereoisomer 2), insgesamt 232 mg (0,86 mmol, 75%) **118b**, blassgelbe Öle.

Diastereoisomer 1: $R_f = 0,4$ (Merck DC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F-254, Et_2O /Hexan 1:1). IR (Film): 2940, 2880, 2860, 1745*s*, 1545*s*, 1470, 1440, 1380, 1370, 1340, 1300, 1265, 1225, 1200, 1180, 1125, 1085, 1060, 1020, 975, 930, 895, 850, 820. $^1\text{H-NMR}$: 3,68 (*s*, OCH_3); 2,96-2,13 (*m*, 7 H); 1,79-0,82 (*m*, 11 H, darin bei 1,17 (*d*, $J = 6,5$, $\text{C}(3')\text{CH}_3$)). $^{13}\text{C-NMR}$: 207,67 (*s*, $\text{C}(2')$); 172,35 (*s*, $\text{C}(1)$); 97,24 (*s*, $\text{C}(1')$); 51,81 (*q*, OCH_3); 42,29 (*d*, $\text{C}(3')$); 38,41, 29,87, 28,67, 28,31, 24,13, 23,59, 21,92 (7*t*); 20,28 (*q*, $\text{C}(3')\text{CH}_3$). CI-MS : 272 $[M+1]^+$. Anal. ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ (271,32): C 57,55, H 7,80, N 5,16; gef.: C 57,51, H 8,05, N 5,09.

Diastereoisomer 2: $R_f = 0,25$ (Merck DC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F-254, Et_2O /Hexan 1:1). IR (Film): 2940, 2880, 2860, 1745*s*, 1725*s*, 1550*s*, 1460, 1440, 1380, 1360, 1350, 1330, 1305, 1215, 1205, 1180, 1125, 1080, 1030, 975, 935, 900, 885, 865, 850, 815, 740. $^1\text{H-NMR}$: 3,70 (*s*, OCH_3); 3,08-2,87 (*m*, $\text{C}(3')\text{H}$); 2,63-2,12 (*m*, 6 H); 1,91-1,26 (*m*, 8 H); 1,14 (*d*, $J = 6,6$, $\text{C}(3')\text{CH}_3$). $^{13}\text{C-NMR}$: 208,15 (*s*, $\text{C}(2')$); 172,18 (*s*,

C(1)); 100,03 (*s*, C(1')); 51,97 (*q*, OCH₃); 41,53 (*d*, C(3')); 38,46, 33,20, 30,81, 28,43, 25,48, 24,94, 24,85 (7*t*); 19,29 (*q*, C(3')CH₃).
CI-MS: 358 [M+86]⁺, 272 [M+1]⁺, 225 [M-NO₂]⁺, 194 [M-NO₂-OCH₃]⁺. Anal.
ber. für C₁₃H₂₁NO₅ (271,32): C 57,55, H 7,80, N 5,16; gef.: C 57,31, H 7,93, N 4,98.

1.2.3. 3-(3-Methyl-1-nitro-2-oxocyclododecyl)propionsäure-methylester
(118c)

Analog 1.2.1 wurden 476 mg (1,98 mmol) **115c** mit 0,50 ml (4,90 mmol) Acrylsäure-methylester umgesetzt. Kristallisation (MeOH/H₂O): 594 mg (1,82 mmol, 92%) **118c**, farblose Nadeln.

Schmp.: 55,7-56,8°. IR (KBr): 2940*s*, 2860, 1745*s*, 1720, 1545*s*, 1460, 1445, 1425, 1385, 1350, 1320, 1310, 1275, 1225, 1200, 1180, 1145, 1115, 1080, 1040, 1010, 990, 955, 930, 910, 890, 860, 830, 820, 815, 800, 785, 770, 750, 730, 710. ¹H-NMR: 3,71 (*s*, <0,01 OCH₃); 3,69 (*s*, ca. 1 OCH₃); 3,16-2,92 (*m*, C(3')H); 2,86-1,81 (*m*, 7 H); 1,48-1,02 (*m*, 18 H, darin bei 1,04 (*d*, J = 6,8, C(3')CH₃)). CI-MS: 328 [M+1]⁺, 281 [M-NO₂]⁺. Anal. ber. für C₁₇H₂₉NO₅ (327,42): C 62,36, H 8,93, N 4,28; gef.: C 62,16, H 8,85, N 4,28.

1.3. Ringerweiterungsreaktion

1.3.1. 2-Hydroxy-3-methyl-7-nitro-1-cyclooctencarbonsäure-methylester
(128a) (Enolform von 3-Methyl-7-nitro-2-oxocyclooctancarbonsäure-methylester)

Eine Lsg. von 270 mg (1,11 mmol) **118a** in 30 ml THF wurde auf -80° abgekühlt und tropfenweise mit 5,6 ml (2,22 mmol) einer 0,4*M* *t*-BuOK in

THF versetzt. Nach 3 h Rühren bei dieser Temperatur wurde auf -40° erwärmt und mit 5 ml einer THF/AcOH-Lsg. (1:1) angesäuert. Das Lsgm. wurde abgedampft, der Rückstand in verd. NaHCO_3 -Lsg. aufgenommen, mit CHCl_3 extrahiert und die org. Phasen mit H_2O und ges. NaCl -Lsg. gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Chromatographie (Et_2O /Hexan 1:10): 109 mg (0,45 mmol, 40%) **128a**, farblose Kristalle.

Schmp. ($\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$): $76,3\text{--}78,7^{\circ}$. IR (KBr): 2985, 2940, 2880, 2860, 1715, 1645s, 1615, 1550s, 1540s, 1465, 1450, 1385, 1370, 1355, 1335, 1325, 1280, 1260s, 1250s, 1205, 1170, 1150, 1135, 1100, 1070, 1030, 1010, 980, 960, 920, 860, 830, 810, 760, 710, 700, 660. $^1\text{H-NMR}$: 12,99 (d, J = 1,2, OH); 4,47-4,33 (m, C(7)H); 3,81 (s, OCH_3); 3,19-2,76 (m, C(3)H und C(8) H_2); 2,28-1,13 (m, 9 H, darin bei 1,19 (d, J = 6,6, C(3) CH_3)). $^{13}\text{C-NMR}$: 179,79; 172,43 (2s, C(2) und CO_2R); 94,10 (s, C(1)); 86,87 (d, C(7)); 51,95 (q, OCH_3); 36,36 (t); 34,30 (d, C(3)); 32,02, 29,05, 21,58 (3t); 16,31 (q, C(3) CH_3). EI-MS: 243 (1, M^{+}), 212 (2, $[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$), 197 (12, $[\text{M}-\text{NO}_2]^+$), 165 (69), 109 (27), 81 (26), 69 (23), 67 (53), 55 (100), 53 (24), 43 (34), 41 (75). Anal. ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ (243,26): C 54,31, H 7,04, N 5,76; gef.: C 54,53, H 7,15, N 5,85.

1.3.2. 2-Hydroxy-3-methyl-9-nitro-1-cyclodecencarbonsäure-methylester (**128b**)

Analog 1.3.1 wurden 100 mg (0,37 mmol) **118b** mit 0,74 mmol *t*-BuOK behandelt. Es wurden nur Spuren von **128b** und hauptsächlich **115b** neben Polymeren gebildet (DC-Evidenz).

1.3.3. 2-Hydroxy-3-methyl-13-nitro-1-cyclotetradecencarbonsäure-methylester (**128c**)

Analog 1.3.1 wurden 100 mg (0,31 mmol) **118c** mit 0,62 mmol *t*-BuOK behandelt. Es wurde neben Polymeren nur **115b** gebildet (DC-Evidenz).

2. [n+2]-Ringerweiterung via Bicyclus

2.1. Synthese der α,β -ungesättigten γ -Oxolactone **105c,d**

2.1.1. 12-Hydroxy-1-nitrobicyclo[9.3.1]pentadecan-15-on (**22c**)

Eine Lsg. von 4,00 g (17,6 mmol) Nitrocyclododecanon (**1c**), 1,7 ml (21,2 mmol) Acrylaldehyd und 2,3 g (8,8 mmol) Ph_3P in 50 ml THF wurde 15 h bei 23° gerührt. Nach Zugabe von 0,54 ml (8,8 mmol) CH_3I wurde noch 5 min weitergerührt und anschliessend das Lsgm.eingedampft. Chromatographie (Et_2O /Hexan 1:2): 3,65 g (12,9 mmol, 73%) **22c**, farblose Kristalle.

Schmp. ($\text{AcOEt}/\text{Et}_2\text{O}$): 125,0-125,8°. IR (KBr): 3530 (br.), 3420 (br.), 2925s, 2860, 1730s, 1550, 1470, 1445, 1350, 1340, 1310, 1290, 1270, 1235, 1185, 1130, 1110, 1060, 1035, 1025, 1015, 1000, 975, 955, 935, 915, 905, 850, 840, 780, 765, 750. $^1\text{H-NMR}$: 4,36-4,19 (*d-art. m*, C(12)H); 3,76-1,03 (*m*, 24 H). $^{13}\text{C-NMR}$ ((D_6) DMSO): 202,93 (*s*, C(15)); 101,18 (*s*, C(1)); 73,61 (*d*, C(12)); 50,66 (*d*, C(11)); 33,03, 31,89, 29,57, 26,28, 25,71, 25,10, 22,88, 22,67, 22,34, 21,85, 20,51 (11*t*). EI-MS: 253 (5, $[\text{M-NO}]^+$), 109 (30), 95 (55), 93 (21), 83 (36), 81 (58), 79 (28), 69 (44), 67 (71), 57 (27), 55 (100). Anal. ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ (283,37): C 63,58, H 8,89, N 4,94; gef.: C 63,58, H 8,71, N 4,76.

2.1.2. 13-Hydroxy-1-nitrobicyclo[10.3.1]hexadecan-16-on (**22d**)

Analog 2.1.1 wurden 18,2 g (75,0 mmol) Nitrocyclotridecanon (**1d**) mit 7,2 ml (90 mmol) Acrylaldehyd umgesetzt. Chromatographie (Et₂O/Hexan 2:1): 18,3 g (61,5 mmol, 82%) **22d**, farblose Kristalle, zwei Diastereoisomere (ca. 5:3).

Schmp. (Et₂O/Hexan): 137,2-138,6°. IR (CHCl₃): 3610, 3430 (br.), 2935s, 2860, 1730s, 1550s, 1460, 1450, 1360, 1340, 1290, 1265, 1200, 1160, 1125, 1085, 1050, 1015, 980, 945, 925, 910, 875, 840, 830. ¹H-NMR: 4,29-3,20 (m, C(13)H); 2,74-2,55 (m, C(12)H); 2,41-1,01 (m, 25 H, darin OH, mit D₂O austauschbar). ¹³C-NMR: 201,44, 200,58 (2s, C(16)); 99,85, 99,35 (2s, C(1)); 74,57, 72,92 (2d, C(13)); 56,01, 52,31 (2d, C(12)), 34,67, 34,61, 32,70, 31,95, 31,47, 30,08, 29,89, 29,83, 27,04, 26,44, 26,36, 26,31, 25,67, 25,48, 24,95, 24,91, 24,71, 23,23, 22,70, 22,33 (20t). CI-MS: 298 [M+1]⁺, 280 [M-OH]⁺, 267 [M-NO]⁺, 251[M-NO₂]⁺. Anal. ber. für C₁₆H₂₇NO₄ (297,40): C 64,62, H 9,15, N 4,71; gef.: C 64,90, H 9,05, N 4,48.

2.1.3. 2-Hydroxy-5-nitrocyclotetradecancarbonsäure-methylester (**134c**)

In 40,0 ml einer 0,5M Lsg. von MeONa (20,0 mmol) in MeOH wurden 2,25 g (7,9 mmol) **22c** bei 23° gelöst. Nach 2 min wurde mit 1 ml AcOH angesäuert und das Gemisch eingeeengt. Der Rückstand wurde in CH₂Cl₂ aufgenommen, mit H₂O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Kristallisation (Et₂O/Hexan): 2,33 g (7,4 mmol, 94%) **134c**, farblose Nadeln, zwei Diastereoisomere (ca. 5:4).

Sintern 80,2°, Schmp. 90,8-95,6°. IR (KBr): 3440 (br.), 2925s, 2865, 1740s, 1555s, 1470, 1455, 1440, 1380, 1370, 1360, 1340, 1310, 1335,

1200, 1180, 1165, 1075, 1070, 1050, 1030, 1000, 980, 965, 950, 885, 875, 850, 840, 820, 785, 760, 735. $^1\text{H-NMR}$: 4,62-4,53 (*m*, C(5)H); 4,05-3,76 (*m*, C(2)H); 3,73 (*s*, OCH_3); 2,78-2,73 (*t-art. m*, OH, mit D_2O austauschbar); 2,60-2,46 (*m*, C(1)H); 2,32-1,18 (*m*, 22 H). $^{13}\text{C-NMR}$: 175,66, 175,57 (2*s*, CO_2R); 85,55, 85,43 (2*d*, C(5)); 70,50, 68,23 (2*d*, C(2)); 51,82 (*q*, OCH_3); 50,09, 48,08 (2*d*, C(1)); 29,56, 29,43, 28,95, 28,27, 26,98, 26,91, 26,65, 26,42, 26,09, 25,54, 25,38, 25,09, 24,89, 24,67, 24,41, 23,89, 22,63, 22,24, 22,09, 20,30 (20*t*). CI-MS: 316 $[\text{M}+1]^+$. Anal. ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{NO}_5$ (315,41): C 60,93, H 9,27, N 4,44; gef.: C 60,85, H 9,17, N 4,24.

2.1.4. 2-Hydroxy-5-nitrocyclopentadecancarbonsäure-methylester (**134d**)

Analog 2.1.3 wurden 8,0 g (26,9 mmol) **22d** mit 55,0 mmol MeONa umgesetzt. Chromatographie (Kieselgel, Et_2O /Hexan 1:1): 8,7 g (26,4 mmol, 98%) **134d**, farbloses Öl, zwei Diastereoisomere (ca. 1:1).

IR (CHCl_3): 3600 (br.), 2935*s*, 2860, 1720*s*, 1550*s*, 1460, 1450, 1440, 1380, 1270, 1235, 1195, 1170, 1115. $^1\text{H-NMR}$: 4,57-4,44 (*m*, C(5)H); 3,94-3,81 (*m*, C(2)H); 3,73 (*s*, OCH_3); 2,74 (br. *s*, OH, mit D_2O austauschbar); 2,55-1,21 (*m*, 25 H). $^{13}\text{C-NMR}$: 175,62, 175,59 (2*s*, CO_2R); 86,43, 86,10 (2*d*, C(5)); 70,67, 69,22 (2*d*, C(2)); 51,71, 51,63 (2*q*, OCH_3); 50,24, 49,27 (2*d*, C(1)); 31,25, 31,03, 30,13, 29,27, 28,16, 27,73, 26,77, 26,57, 26,44, 26,35, 26,29, 26,24, 26,16, 26,10, 24,41, 24,27, 23,31, 22,72 (18*t*). CI-MS: 330 $[\text{M}+1]^+$, 312 $[\text{M-OH}]^+$, 298 $[\text{M-OCH}_3]^+$, 283 $[\text{M-NO}_2]^+$, 265 $[\text{M-NO}_2\text{-H}_2\text{O}]^+$, 251 $[\text{M-NO}_2\text{-CH}_3\text{OH}]^+$. Anal. ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{NO}_5$ (329,44): C 61,98, H 9,49, N 4,25; gef.: C 61,76, H 9,41, N 4,19.

2.1.5. 5-Nitro-2-oxocyclotetradecanocarbonsäure-methylester (**135c**)

Zu einer Lsg. von 3,28 g (10,4 mmol) **134c** in 50 ml Aceton wurden 5,5 ml (12,6 mmol) Jones-Reagenz (CrO_3) [35] bei 23° langsam getropft. Nach 4 h wurden 3 ml i-PrOH zugegeben und nach weiteren 5 min das Gemisch eingeeengt, mit H_2O versetzt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die org. Phasen wurden mit H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Kristallisation (Et_2O /Hexan): 2,81 g (9,0 mmol, 86%) **135c**, farblose Nadeln, zwei Diastereoisomere (ca. 3:1).

Schmp. 46,7-48,6° und 78,5-84,6°. IR (KBr): 2930s, 2860, 1740s, 1710s, 1540s, 1455, 1430, 1400, 1380, 1360, 1300, 1275, 1260, 1250, 1200, 1145, 1090, 1025, 965. ^1H -NMR: 4,66-4,47 (m, C(5)H); 3,72, 3,71 (2s, OCH_3); 3,63, 3,46 (2 dd, $J_1=J_1'=10,9$, $J_2=3,9$, $J_2'=4,8$, C(1)H); 2,94-1,04 (m, 22 H). ^{13}C -NMR: 204,31, 203,83 (2s, C(2)); 169,98, 169,73 (2s, CO_2R); 85,97, 84,75 (2d, C(5)); 59,30, 56,81 (2d, C(1)); 52,45 (q, OCH_3); 38,04, 34,90 (2t, C(3)); 28,93, 28,81, 27,93, 26,31, 26,08, 25,83, 25,74, 25,71, 25,41, 25,33, 24,88, 24,72, 24,46, 24,08, 23,88, 22,27, 22,10 (17t). CI-MS: 314 $[M+1]^+$, 267 $[M-\text{NO}_2]^+$. Anal. ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ (313,40): C 61,32, H 8,68, N 4,47; gef.: C 61,31, H 8,90, N 4,31.

2.1.6. 5-Nitro-2-oxocyclopentadecanocarbonsäure-methylester (**135d**)

Analog 2.1.5 wurden 4,35 g (13,2 mmol) **134d** mit 7,8 ml (17,8 mmol) Jones-Reagenz umgesetzt. Chromatographie (Kieselgel, Et_2O /Hexan 1:5): 3,81 g (11,6 mmol, 88%) **135d**, blassgelbes Oel, zwei Diastereoisomere (ca. 1:1).

IR (Film): 2930s, 2860, 1750s, 1715s, 1550s, 1460, 1435, 1410, 1365, 1260, 1200, 1170, 1125, 1075, 1010, 860, 775, 735. $^1\text{H-NMR}$: 4,68-4,38 (m, C(5)H); 3,71, 3,70 (2s, OCH_3); 3,57-3,49 (m, C(1)H); 2,88-2,57 (m, 2 H); 2,40-1,16 (m, 22 H). $^{13}\text{C-NMR}$: 204,64, 204,54 (2s, C(2)); 169,83, 169,69 (2s, CO_2R); 86,35, 85,68 (2d, C(5)); 58,48, 57,61 (2d, C(1)); 52,47 (q, OCH_3); 37,89, 37,68 (2t, C(3)); 31,29, 30,48, 28,10, 28,05, 26,94, 26,87, 26,81, 26,69, 26,60, 26,50, 26,44, 26,32, 26,20, 26,01, 25,96, 25,84, 25,78, 25,72, 25,55, 23,14, 23,02 (21t). CI-MS: 328 $[\text{M}+1]^+$, 296 $[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$, 281 $[\text{M}-\text{NO}_2]^+$, 249 $[\text{M}-\text{NO}_2-\text{CH}_3\text{OH}]^+$. Anal. ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_5$ (327,42): C 62,36, H 8,93, N 4,28; gef.: C 62,24, H 8,86, N 4,55.

2.1.7. 1-Methyl-5-nitro-2-oxocyclotetradecancarbonsäure-methylester
(136c)

Zu einer Lsg. von 914 mg (2,92 mmol) **135c** und 0,37 ml (5,84 mmol) CH_3I in 5 ml CH_2Cl_2 wurde eine Lsg. von 992 mg (2,92 mmol) Bu_4NHSO_4 und 232 mg (5,84 mmol) NaOH in H_2O gegeben und das Gemisch 5 h stark gerührt [55]. Die wässr. Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert, der Extrakt eingengt, in Et_2O aufgenommen, mit H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet und über Kieselgel filtriert (Et_2O) und eingengt. Chromatographie (Kieselgel, Et_2O /Hexan 1:4): 678 mg (2,07 mmol, 71%) **136c**, farbloses Öl.

IR (Film): 2930s, 2860, 1740, 1710s, 1550s, 1465, 1445, 1410, 1380, 1245, 1205, 1160, 1125, 1100, 1040, 1000, 985, 875, 855, 735. $^1\text{H-NMR}$: 4,69-4,56 (m, C(5)H); 3,72 (s, OCH_3); 2,78-2,50 (m, 2 H); 2,47-2,27 (m, 1 H); 2,19-1,91 (m, 2 H); 1,88-1,72 (m, 3 H); 1,60-1,13 (m, 16 H, darin bei 1,32 (s, C(1) CH_3)); 0,94-0,66 (m, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$: 205,37 (s,

C(2)); 173,79 (s, CO₂R); 85,21 (d, C(5)); 59,00 (s, C(1)); 52,63 (q, OCH₃); 35,32, 31,86, 27,79, 26,50, 25,66, 25,61, 25,45, 23,45, 23,27, 22,01, 21,05 (11t); 18,68 (q, C(1)CH₃). CI-MS: 328 [M+1]⁺, 281 [M-NO₂]⁺. Anal. ber. für C₁₇H₂₉NO₅ (327,42): C 62,36, H 8,93, N 4,28; gef.: C 62,26, H 8,98, N 4,19.

2.1.8. *1-Methyl-5-nitro-2-oxocyclopentadecancarbonsäure-methylester* (**136d**) und *5-Hydroxyimino-1-methyl-2-oxocyclopentadecarbon-säure-methylester* (**137d**)

Analog 2.1.7 wurden 3,80 g (11,6 mmol) **135d** mit 1,50 ml (24,1 mmol) CH₃I, 4,10 g (12,1 mmol) Bu₄NHSO₄ und 3,43 g (24,1 mmol) NaOH umgesetzt. Chromatographie (Kieselgel, Et₂O/Hexan 1:5): 1,70 g (5,0 mmol, 43%) **136d** und 0,44 g (1,4 mmol, 12%) **137d**, blassgelbe Öle.

136d, zwei Diastereoisomere (ca. 4:3): IR (Film): 2930s, 2860, 1745, 1715s, 1550s, 1460, 1380, 1245, 1150, 1125, 1040, 1010, 980, 865, 840.

¹H-NMR: 4,67-4,29 (2quint.-art. m, C(5)H); 3,72 (s, OCH₃); 2,66-0,95 (m, 27 H). ¹³C-NMR: 206,32 (s, C(2)); 173,75 (s, CO₂R); 86,80, 85,60 (2d, C(5)); 59,29, 59,19 (2s, C(1)); 52,49, 52,45 (2q, OCH₃); 35,08, 34,79, 33,18, 32,09, 30,85, 27,20, 26,97, 26,76, 26,54, 26,41, 26,04, 25,90, 25,86, 25,67, 25,44, 23,18, 23,04, 22,63 (18t); 19,18, 19,09 (2q, C(1)CH₃). CI-MS: 342 [M+1]⁺, 295 [M-NO₂]⁺. Anal. ber. für C₁₈H₃₁NO₅ (341,45): C 63,32, H 9,15, N 4,10; gef.: C 64,00, H 9,01, N 4,22.

137d, zwei Diastereoisomere (ca. 3:1): IR (CHCl₃): 3590, 3360 (br.), 2930s, 2860, 1740, 1710s, 1460, 1445, 1435, 1375, 1245, 1150, 1120, 1080, 1000, 940. ¹H-NMR: 3,75 (s, OCH₃); 3,06-1,99 (m, 7 H); 1,81-0,92 (m, 21 H). ¹³C-NMR: 206,61, 206,42 (2s, C(2)); 173,87 (s, C(5)); 160,73, 160,62 (2s, CO₂R); 59,16, 58,95 (2s, C(1)); 52,43, 52,39 (2q,

OCH₃); 35,47, 35,08, 34,78, 34,38, 28,39, 27,20, 27,10, 27,03, 26,95, 26,88, 26,64, 26,50, 26,38, 25,86, 25,60, 24,80, 23,68, 22,45, 21,91 (19t); 19,13, 19,03 (2q, C(1)CH₃). CI-MS: 326 [M+1]⁺, 308 [M-OH]⁺. Anal. ber. für C₁₈H₃₁NO₄ (325,45): C 66,43, H 9,60, N 4,30; gef.: C 66,16, H 9,73, N 4,50.

2.1.9. 1-Methyl-2,5-dioxocyclotetradecanocarbonsäure-methylester
(139c)

Zu einer Lsg. von 122 mg (0,37 mmol) **136c** in 1 ml MeOH wurden 1,1 ml einer 0,5M Lsg. von MeONa (0,55 mmol) in MeOH gegeben und 10 min bei 23° gerührt, anschliessend wurde das Gemisch aus 285 mg (1,93 mmol) TiCl₃ und 750 mg (9,70 mmol) AcONa in je 1 ml H₂O zugegeben und 2 h nachgerührt. Nach Ansäuern mit 3N wässr. HCl-Lsg. wurde mit Et₂O extrahiert, die org. Phasen mit 10proz. HCl-Lsg., ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet und eingeengt. Chromatographie (Kieselgel, Et₂O/Hexan 1:4): 92 mg (0,31 mmol, 83%) **139c**, farbloses kristallisierendes Öl.

Schmp. (Benzol, Nadeln): 58,2-59,0°. IR (Film): 2930s, 2860, 1745s, 1710s, 1465, 1435, 1405, 1375, 1245, 1195, 1120, 1090, 1060, 1020, 980, 735. ¹H-NMR: 3,75 (s, OCH₃); 2,92-2,50 (m, 4 H); 2,48-2,40 (m, 2 H); 2,16-2,01 (m, 1 H); 1,81-1,59 (m, 4 H); 1,43-1,13 (m, 13 H, darin bei 1,39 (s, C(1)CH₃)); 0,91-0,80 (m, 1 H). ¹³C-NMR: 210,61 (s, C(5)); 207,33 (s, C(2)); 173,64 (s, CO₂R); 59,04 (s, C(1)); 52,20 (q, OCH₃); 42,22, 35,51, 34,44, 32,94, 27,46, 27,19 (6t); 25,93 (t, 2 C); 25,55, 21,82, 21,71 (3t); 19,08 (q, C(1)CH₃). EI-MS: 296 (10, M⁺), 278 (5, [M-H₂O]⁺), 264 (25, [M-OCH₃]⁺), 112 (87), 111 (80), 101 (44), 98 (33), 97 (24), 95 (22), 83 (25), 81 (28), 69 (51), 67 (25), 57 (21), 56

(21), 55 (100), 43 (42), 41 (95). Anal. ber. für $C_{17}H_{28}O_4$ (296,41): C 68,89, H 9,52; gef.: C 69,04, H 9,51.

2.1.10. 1-Methyl-2,5-dioxocyclopentadecancarbonsäure-methylester
(**139d**) und 2-Methyl-16-azabicyclo[11.2.1]hexadeca-13(14),15-
dien-2-carbonsäure-methylester (**140d**)

Analog 2.1.9 wurde ein Gemisch von 1,83 g (5,37 mmol) **136d** und 1,32 g (4,06 mmol) **137d** mit 14,15 mmol MeONa, 7,23 g (48,8 mmol) $TiCl_3$ und 19,0 g (245,5 mmol) AcONa umgesetzt. Chromatographie (Kieselgel, Et_2O /Hexan 1:4): 2,37 g (7,65 mmol, 81%) **139d**, farbloses kristallisieren-
des Öl und 450 mg (1,54 mmol, 16%) **140d**, farbloses Öl.

139d: Schmp. (MeOH/ H_2O , Plättchen): 56,0-56,7°. IR ($CHCl_3$): 2930s, 2860, 1740, 1710s, 1465, 1435, 1410, 1375, 1245, 1125, 1100, 1055, 1040, 980. 1H -NMR: 3,72 (s, OCH_3); 2,94-2,60 (m, 4 H); 2,48-2,41 (m, 2 H); 2,20-2,05 (m, 1 H); 1,79-0,86 (m, 20 H, darin bei 1,40 (s, $C(1)CH_3$)). ^{13}C -NMR: 210,13 (s, C(5)); 207,25 (s, C(2)); 174,08 (s, CO_2R); 59,06 (s, C(1)); 52,30 (q, OCH_3); 41,97, 36,20, 34,52, 32,91, 26,91 (5t); 26,83 (t, 2 C); 26,63, 25,59, 25,55, 22,55, 22,20 (5t); 19,18 (q, $C(1)CH_3$). CI-MS: 311 $[M+1]^+$, 293 $[M-OH]^+$. Anal. ber. für $C_{18}H_{30}O_4$ (310,44): C 69,64, H 9,74; gef.: C 69,85, H 9,94.

140d: IR ($CHCl_3$): 3450, 3000, 2935s, 2860, 1730, 1715s, 1630, 1580, 1500, 1465, 1435, 1410, 1370, 1255, 1205, 1170, 1140, 1115, 1090, 1040. 1H -NMR: 8,23 (br. s, NH, mit CF_3CO_2D austauschbar); 5,91-5,86 (m, 1 aromat. H, mit CF_3CO_2D austauschbar); 5,78-5,75 (m, 1 aromat. H, mit CF_3CO_2D austauschbar); 3,69 (s, OCH_3); 2,78-0,72 (m, 23 H, darin bei 1,49 (s, $C(2)CH_3$)). ^{13}C -NMR: 177,06 (s, CO_2R); 132,36, 130,59 (2s, C(1) und C(13)); 106,34, 105,93 (2d, C(14) und C(15)); 52,24 (q, OCH_3);

46,10 (*s*, C(2)); 38,27 (*t*, C(12)); 27,14, 27,07, 26,35, 26,16, 25,66, 25,57, 23,82, 23,70, 19,72 (9*t*); 18,94 (*q*, C(2)CH₃). CI-MS: 292 [M+1]⁺.
Anal. ber. für C₁₈H₂₉NO₂ (291,44): C 74,18, H 10,03, N 4,81; gef.: C 74,09, H 9,84, N 4,61.

Analog 2.1.9 wurden auch die reinen Verbindungen **136d** und **137d** mit vergleichbaren Ausbeuten umgesetzt.

2.1.11. 5,5-Ethylendioxy-1-methyl-2-oxocyclotetradecanocarbonsäure-methylester (**141c**)

Die Lsg. von 411 mg (1,39 mmol) **139c**, 0,23 ml (4,16 mmol) Ethylenglycol und 75 mg (0,30 mmol) Pyridiniumtosylat (PyTsOH) in 10 ml Benzol wurde unter Rückfluss gekocht, wobei das Kondensat mit Molekularsieben (Union Carbide, 3 Å) getrocknet wurde. Nach 15 h wurden weitere 0,12 ml (2,16 mmol) Ethylenglycol zugegeben und das Gemisch noch 3 h gekocht. Benzol wurde abgedampft, der Rückstand in Et₂O aufgenommen, über Kieselgel filtriert und das Filtrat eingeeengt. Kristallisation (EtOH): 455 mg (1,33 mmol, 96%) **141c**, farblose Nadeln.

Schmp. 98,2-98,8°. IR (KBr): 2950_s, 2850, 1725_s, 1710_s, 1470, 1445, 1405, 1380, 1320, 1275, 1260, 1230, 1210, 1145, 1125, 1085, 1060, 1045, 1030, 1000, 980, 950, 940, 880, 855, 775, 765, 730, 720, 710.

¹H-NMR: 3,99-3,86 (*m*, OCH₂CH₂O); 3,72 (*s*, OCH₃); 2,57-2,49 (*m*, C(3)CH₂); 2,22-1,56 (*m*, 6 H); 1,49-0,83 (*m*, 17 H, darin bei 1,33 (*s*, C(1)CH₃)). ¹³C-NMR: 206,64 (*s*, C(2)); 173,93 (*s*, CO₂R); 111,39 (*s*, C(5)); 64,45, 64,34 (2*t*, OCH₂CH₂O); 59,09 (*s*, C(1)); 52,44 (*q*, OCH₃); 34,84, 33,46, 33,38, 28,45, 26,73, 26,17, 25,50, 24,61, 23,72, 20,63, 20,47 (11*t*); 19,05 (*q*, C(1)CH₃). EI-MS: 340 (21, M⁺), 309 (4, [M-

$\text{OCH}_3]^+$), 283 (33), 99 (100, $[\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2]^+$). Anal. ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_5$ (340,46): C 67,03, H 9,47; gef.: C 67,30, H 9,44.

2.1.12. 5,5-Ethylendioxy-1-methyl-2-oxocyclopentadecancarbonsäure-methyl-ester (**141d**) und 2-Methyl-16-oxabicyclo[11.2.1]hexadeca-13(14),15-dien-2-carbonsäure-methylester (**142d**)

Analog 2.1.11 wurden 2,72 g (8,77 mmol) **139d** mit 1,45 + 0,75 ml (39,39 mmol) Ethylenglycol und 475 mg (1,89 mmol) PyTsOH umgesetzt. Chromatographie (Kieselgel, Et_2O /Hexan 1:4): 2,50 g (7,06 mmol, 80%) **141d**, farbloses, kristallisierendes Öl und 334 mg (1,14 mmol, 13%) **142d**, farbloses Öl

141d: Schmp. ($\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$, Nadeln): 56,2-58,2°. IR (KBr): 2935s, 2860, 1735, 1710s, 1625w (br.), 1460, 1445, 1430, 1410, 1380, 1355, 1340, 1310, 1280, 1245, 1225, 1170, 1135, 1085, 1050, 995, 945, 920, 875, 835. ^1H -NMR: 3,94-3,68 (m, 7 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ und bei 3,72 (s, OCH_3)); 2,72-1,15 (m, 27 H, darin bei 1,34 (s, $\text{C}(1)\text{CH}_3$)). ^{13}C -NMR: 207,09 (s, C(2)); 173,97 (s, CO_2R); 111,21 (s, C(5)); 64,44 (t, 2 C, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 59,23 (s, C(1)); 52,36 (q, OCH_3); 35,44, 35,32, 33,86, 29,53, 27,12, 27,02, 26,46, 26,41, 25,75, 25,64, 22,18, 22,05 (12t); 19,25 (q, $\text{C}(1)\text{CH}_3$). EI-MS: 354 (4, M^{+}), 99 (100), 55 (40), 41 (30). Anal. ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_5$ (354,49): C 67,77, H 9,67; gef.: C 67,50, H 9,61.

142d: IR (CHCl_3): 3000, 2930s, 2860, 1725s, 1605, 1555, 1460, 1430, 1375, 1350, 1330, 1240, 1200, 1175, 1140, 1110, 1095, 1085, 1015, 985, 955. ^1H -NMR: 6,06 (d, J = 3,0, C(15)H); 5,91-5,89 (m, C(14)H); 3,68 (s, OCH_3); 2,82-2,69 (m, 1 H); 2,53-2,39 (m, 1 H); 2,30-2,15 (m, 1 H); 1,80-0,80 (m, 20 H, darin bei 1,48 (s, $\text{C}(2)\text{CH}_3$)). ^{13}C -NMR: 175,66 (s, CO_2R); 154,77, 153,95 (2s, C(13) und C(1)); 107,17, 106,48 (2d, C(14)

und C(15)); 52,18 (q, OCH₃); 47,34 (s, C(2)); 35,23 (t, C(12)); 27,74, 26,37, 26,27, 25,62, 25,51, 24,71, 24,16, 23,44 (8t); 20,96 (q, C(2)CH₃); 20,47 (t). EI-MS: 292 (10, M⁺), 234 (20), 233 (100). Anal. ber. für C₁₈H₂₈O₃ (292,42): C 73,93, H 9,65; gef.: C 74,12, H 9,92.

2.1.13. 4,4-Ethylendioxy-14-methylcyclotetradecanon (**143c**)

Ein Gemisch von 97 mg (0,29 mmol) **141c**, 1,14 ml 0,5M wässr. KOH-Lsg. (0,57 mmol) und 1,5 ml EtOH wurde 3 h unter Rückfluss gekocht und anschliessend zwischen ges. NaCl-Lsg. und Et₂O verteilt. Die org. Phasen wurden mit H₂O gewaschen, getrocknet und eingengt. Kristallisation (EtOH/H₂O): 79 mg (0,28 mmol, 98%) **143c**, farblose Nadeln.

Schmp. 63,3-63,9°. IR (KBr): 2990, 2930s, 2870, 2850, 1705s, 1465, 1450, 1410, 1375, 1350, 1305, 1285, 1250, 1240, 1220, 1200, 1165, 1150, 1130, 1110, 1100, 1090, 1060, 1050, 1020, 1000, 970, 950, 920, 885, 840, 770, 750, 735, 710. ¹H-NMR: 3,92 (s, OCH₂CH₂O); 2,64-2,49 (m, C(2)H₂, C(14)H); 2,03-1,78 (m, 2 H); 1,66-1,43 (m, 4 H); 1,37-1,25 (m, 14 H); 1,06 (d, J = 6,9, C(14)CH₃). ¹³C-NMR: 214,05 (s, C(1)); 111,51 (s, C(4)); 64,39, 64,34 (2t, OCH₂CH₂O); 45,93 (d, C(14)); 35,30, 33,76, 33,04, 28,44, 26,31, 26,23, 25,70, 24,86, 24,00, 23,73, 20,53 (11t); 16,47 (q, C(14)CH₃). EI-MS: 282 (8, M⁺), 169 (29), 99 (100), 55 (20). Anal. ber. für C₁₇H₃₀O₃ (282,43): C 72,30, H 10,71; gef.: C 72,01, H 10,76.

2.1.14. 4,4-Ethylendioxy-15-methylcyclopentadecanon (**143d**)

Analog 2.1.13 wurden 2,26 g (6,38 mmol) **141d** mit 12,77 mmol KOH umgesetzt. Destillation (135°(LB)/3·10⁻³ Torr): 1,89 g (6,38 mmol, 100%) **143d**, farbloses Öl (kristallisiert bei 3°).

IR (Film): 2930s, 2860, 1715s, 1460, 1410, 1375, 1350, 1320, 1305, 1285, 1205, 1085, 1065, 945, 905. $^1\text{H-NMR}$: 3,94-3,88 (m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 2,62-2,49 (m, $\text{C}(2)\text{H}_2$, $\text{C}(15)\text{H}$); 2,06-1,29 (m, 22 H); 1,04 (d, $J = 6,8$, $\text{C}(15)\text{CH}_3$). $^{13}\text{C-NMR}$: 214,37 (s, $\text{C}(1)$); 111,37 (s, $\text{C}(4)$); 64,45 (t, 2 C, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 45,74 (d, $\text{C}(15)$); 37,30, 35,12, 33,58, 29,39 (4t); 26,90 (t, 2 C); 26,86, 26,21, 26,11, 25,86, 25,74, 21,78 (6t); 16,83 (q, $\text{C}(15)\text{-CH}_3$). EI-MS: 296 (5, M^+), 169 (25), 99 (100), 55 (22), 41 (29). Anal. ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_3$ (296,45): C 72,93, H 10,88; gef.: C 73,07, H 10,75.

2.1.15. 4,4-Ethylendioxy-14-pentadecanolid (**144c**)

Eine Lsg. von 265 mg (0,94 mmol) **143c** und 405 mg (2,35 mmol) *m*-CPBA in 5 ml CH_2Cl_2 wurde 7 d bei 23° gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. gegossen, mit CH_2Cl_2 extrahiert und die org. Phasen mit H_2O und ges. NaCl -Lsg. gewaschen, getrocknet und eingeengt. Chromatographie (Lobar A, Et_2O /Hexan 6,5:100): 188 mg (0,63 mmol, 67%) **144c** und ein Gemisch von **147c** und/oder **148c** (ca. 3%, CI-MS: 271 $[\text{M}+1]^+$, nicht acetalisierbar) sowie **145c**, welches analog 2.1.11 behandelt 25 mg (0,08 mmol, 9%) **144c** lieferte. Gesamtmenge: 213 mg (0,71 mmol, 76%) **144c**, farbloses Öl.

IR (Film): 2930s, 2860, 1730s, 1460, 1370, 1340, 1225, 1175, 1130, 1100, 1055, 1035, 1015, 950, 895. $^1\text{H-NMR}$: 4,99-4,83 (sext.-art. m, $\text{C}(14)\text{H}$); 3,92 (s, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 2,48-2,24 (m, 2 H); 2,17-1,82 (m, 2 H); 1,67-1,24 (m, 18 H); 1,20 (d, $J = 6,2$, $\text{C}(14)\text{CH}_3$). $^{13}\text{C-NMR}$: 173,35 (s, $\text{C}(1)$); 111,31 (s, $\text{C}(4)$); 70,75 (d, $\text{C}(14)$); 64,85, 64,76 (2t, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 35,51, 34,45, 31,87, 29,95, 27,19, 27,00, 26,76, 25,33, 25,26, 23,49 (10t); 20,59 (q, $\text{C}(14)\text{CH}_3$); 20,37 (t). CI-MS: 299 $[\text{M}+1]^+$. Anal. ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_4$ (298,43): C 68,42, H 10,13; gef.: C 68,34, H 10,22.

2.1.16 4,4-Ethylendioxy-15-hexadecanolid (**144d**)

Analog 2.1.15 wurden 204 mg (0,69 mmol) **143d** mit 297 mg (1,73 mmol) *m*-CPBA umgesetzt und das dabei erhaltene **145d** in **144d** zurückgeführt. Chromatographie (Lobar A, Et₂O/Hexan 6,5:100): 162 mg (0,52 mmol, 75%) **144d**, farbloses Öl.

IR (Film): 2930s, 2860, 1730s, 1460, 1375, 1350, 1260, 1225, 1180, 1125, 1060, 950. ¹H-NMR: 4,98-4,83 (m, C(15)H); 3,95-3,91 (m, OCH₂-CH₂O); 2,40-2,32 (m, 2 H); 2,06-1,97 (m, 2 H); 1,69-1,17 (m, 23 H, darin bei 1,21 (d, *J* = 6,2, C(15)CH₃)). ¹³C-NMR: 173,09 (s, C(1)); 111,19 (s, C(4)); 70,90 (d, C(15)); 64,72, 64,67 (2t, OCH₂CH₂O); 35,51 (t, 2 C); 31,47, 29,94, 27,45 (3t); 27,09 (t, 2 C); 26,84, 26,01, 25,80, 23,44, 22,10 (5t); 20,11 (q, C(15)CH₃). EI-MS: 312 (3, *M*⁺), 145 (100), 99 (77), 55 (23), 41 (25). Anal. ber. für C₁₈H₃₂O₄ (312,45): C 69,20, H 10,32; gef.: C 69,38, H 10,43.

2.1.17. 4,4-Ethylendioxy-2-pentadecen-14-olid (**146c**)

Zu einer Lsg. von 1,31 mmol LiN(*i*-Pr)₂, hergestellt aus 190 µl HN(*i*-Pr)₂ und 0,82 ml BuLi (ca. 1,6M in Hexan) und 60 µl (0,33 mmol) HMPA in 5 ml THF wurden langsam bei -78° 98 mg (0,33 mmol) **144c** in 1 ml THF getropft. Nach 30 min wurden 1,32 mmol PhSeBr, frisch hergestellt durch Zugabe von 34 µl Br₂ in eine Lsg. von 205 mg (0,66 mmol) (PhSe)₂ in 1 ml THF, rasch zugetropft. Nach Erwärmen des Reaktionsgemisches auf 0° wurden nacheinander 0,64 ml H₂O, 0,13 ml AcOH und 0,60 ml H₂O₂ (30% in H₂O) zugegeben und unter Eiskühlung bis zur beendeten Gasentwicklung (ca. 30 min) nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Et₂O/Hexan (1:1) aufgenommen, mit ges. NaHCO₃-Lsg., H₂O, 0,1M HCl-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet und eingeeengt.

Chromatographie (Lobar A, Et₂O/Hexan 6,5:100): 15 mg (0,05 mmol, 15%) zurückisoliertes **144c** und 77 mg [0,26 mmol, 79% (93% bezogen auf umgesetztes **144c**)] **146c**, farbloses Öl.

IR (Film): 2930s, 2855, 1720s, 1655, 1650, 1460, 1375, 1350, 1295, 1270, 1210, 1165, 1130, 1080, 1040, 985, 960, 950, 870. ¹H-NMR: 6,71, 6,07 (AB-System, *J* = 15,7, C(3)H und C(2)H); 5,17-5,01 (*m*, C(14)H); 4,01-3,80 (*m*, OCH₂CH₂O); 1,86-1,24 (*m*, 21 H). ¹³C-NMR: 165,65 (*s*, C(1)); 145,62 (*s*, C(3)); 122,61 (*s*, C(2)); 108,72 (*s*, C(4)); 71,73 (*d*, C(14)); 64,82, 64,19 (2*t*, OCH₂CH₂O); 36,46, 34,24, 27,64, 27,58, 27,01, 26,82, 26,38, 24,13, 21,71 (9*t*); 20,22 (*q*, C(14)CH₃). CI-MS: 297 [M+1]⁺. Anal. ber. für C₁₇H₂₈O₄ (296,41): C 68,89, H 9,52; gef.: C 68,84, H 9,47.

2.1.18. 4,4-Ethylendioxy-2-hexadecen-15-olid (**146d**)

Analog 2.1.17 wurden 200 mg (0,64 mmol) **144d** mit 2,53 mmol LiN(*i*-Pr)₂, 2,54 mmol PhSeBr und 1,16 ml H₂O₂ (30% in H₂O) umgesetzt. Chromatographie (Lobar A, Et₂O/Hexan 6,5:100): 34 mg (0,11 mmol, 17%) **144d**, 145 mg [0,47 mmol, 73% (88% bezogen auf umgesetztes **144d**)] **146d**, farbloses kristallisierendes Öl.

Schmp. (MeOH, Nadeln): 53,8-56,0°. IR (KBr): 3060, 2970, 2920s, 2855, 1705s, 1640, 1455, 1375, 1350, 1265, 1240, 1230, 1185, 1145, 1120, 1075, 1060, 1050, 1040, 1010, 985, 975, 945, 890, 875, 820, 810, 740, 730, 710. ¹H-NMR: 6,75, 6,06 (AB-System, *J* = 15,7, C(3)H und C(2)H); 5,08-4,99 (*m*, C(15)H); 4,01-3,82 (*m*, OCH₂CH₂O); 1,79-1,23 (*m*, 23 H, darin bei 1,27 (*d*, *J* = 6,3, C(15)CH₃)). ¹³C-NMR: 165,49 (*s*, C(1)); 145,66 (*s*, C(3)); 122,57 (*s*, C(2)); 108,64 (*s*, C(4)); 71,09 (*d*, C(15)); 64,51, 64,33 (2*t*, OCH₂CH₂O); 37,34, 35,31, 27,92, 27,12, 26,95,

26,79, 26,43, 25,85, 23,90, 21,89 (10t); 20,23 (q, C(15)CH₃). EI-MS: 310 (8, M⁺), 169 (100), 168 (44), 154 (34), 143 (39), 142 (34), 141 (40), 129 (68), 128 (34), 127 (29), 126 (25), 125 (67), 116 (22), 115 (25), 99 (71), 85 (34), 69 (33), 55 (35), 45 (22), 43 (31), 41 (57). Anal. ber. für C₁₈H₃₀O₄ (310,44): C 69,64, H 9,74; gef.: C 69,40, H 9,67.

2.1.19. 4-Oxo-2-pentadecen-14-olid (**105c**)

Eine Lsg. von 66,3 mg (0,22 mmol) **146c** und 5 Tropfen CF₃CO₂H in 2 ml CH₂Cl₂ wurde 48 h bei 23° gerührt. Die Säure wurde mit Na₂HPO₄ neutralisiert, das Reaktionsgemisch über Kieselgel (CH₂Cl₂) filtriert und eingengt. Chromatographie (Lobar A, Et₂O/Hexan 6,5:100): 46,0 mg (0,18 mmol, 82%) **105c**, farbloses kristallisierendes Öl.

Schmp. (MeOH/H₂O, Nadeln): 49,2-51,0°. IR (KBr)(Enolform): 3060, 2990, 2945s, 2925s, 2860, 1725s, 1695, 1665s, 1635, 1465, 1440, 1380, 1360, 1350, 1340, 1310, 1265s, 1230, 1190, 1180s, 1130, 1095, 1060, 1050, 1020, 995, 895, 890, 845, 830, 805, 745, 735, 710. IR (CHCl₃)(Ketoform): 3030, 2980, 2935s, 2860, 1720s, 1695s, 1620, 1460, 1450, 1380, 1355, 1275s, 1190, 1125, 1090, 1050, 1035, 980. ¹H-NMR: 7,17, 6,62 (AB-System, J = 15,9, C(3)H und C(2)H); 5,08-4,93 (m, C(14)H); 2,78-2,37 (ABX₂-System, C(5)H₂); 1,81-1,20 (m, 19 H, darin bei 1,30 (d, J = 6,3, C(14)CH₃)). ¹³C-NMR: 201,54 (s, C(4)); 164,91 (s, C(1)); 138,50 (s, C(3)); 131,03 (s, C(2)); 73,28 (d, C(14)); 40,35, 34,30, 28,53, 27,47, 27,08, 27,03, 26,42, 24,99, 24,11 (9t); 20,12 (q, C(14)CH₃). CI-MS: 253 [M+1]⁺, 235 [M-OH]⁺. Anal. ber. für C₁₅H₂₄O₃ (252,36): C 71,39, H 9,59; gef.: C 71,50, H 9,41.

2.1.20 4-Oxo-2-hexadecen-15-olid (**105d**)

Analog 2.1.19 wurden 120 mg (0,39 mmol) **146d** mit 20 Tropfen $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ behandelt. Chromatographie (Lobar A, Et_2O /Hexan 6,5:100): 92 mg (0,35 mmol, 89%) **105d**, farbloses Öl.

IR (Film): 2980, 2930s, 2860, 1725s, 1695s, 1620, 1460, 1380, 1355, 1270s, 1255, 1180, 1130, 1070, 1055, 1020, 980. ^1H -NMR: 7,20, 6,66 (AB-System, $J = 15,9$, C(3)H und C(2)H); 5,16-5,01 (m, C(15)H); 2,70-2,43 (m, C(5)H₂); 1,80-1,18 (m, 21 H, darin bei 1,30 (d, $J = 6,3$, C(15)CH₃)). ^{13}C -NMR: 201,02 (s, C(4)); 164,83 (s, C(1)); 137,42 (s, C(3)); 131,20 (s, C(2)); 72,22 (d, C(15)); 42,05, 34,33 (2t); 27,45 (t, 3 C); 26,75, 26,67, 26,54, 24,24, 23,34 (5t); 19,92 (q, C(15)CH₃). CI-MS: 267 $[\text{M}+1]^+$, 249 $[\text{M}-\text{OH}]^+$. Anal. ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_3$ (266,38): C 72,14, H 9,84; gef.: C 72,03, H 9,71.

2.2. Synthese von Exalton® (**132d**), Muscon (**133d**) und ihren Homologen **132c** und **133c**

2.2.1. 12-Hydroxy-14-methyl-1-nitrobicyclo[9.3.1]pentadecan-15-on (**131c**)

Zu einer Lsg. von 5,0 g (22,0 mmol) **1c** und 2,0 ml (24,0 mmol) Crotonaldehyd in 25 ml THF wurden 30 mg Bu_3P gegeben. Nach 3 d wurden 0,5 ml CH_3I zugefügt und das Gemisch nach 5 min eingeeengt. Chromatographie (Et_2O /Hexan 1:1): 4,2 g (14,2 mmol, 65%) **131c**, farblose Kristalle, drei Diastereoisomere (ca. 8:6:3).

Schmp. ($\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$): 160,3-175,7°. IR (KBr): 3540, 3440, 3390, 2930s, 2860, 2845, 1720s, 1545s, 1470, 1440, 1385, 1355, 1350, 1315, 1295,

1275, 1220, 1200, 1150, 1140, 1130, 1115, 1080, 1055, 1035, 1015, 990, 980, 950, 925, 900, 870, 855, 830, 785, 770, 745, 705. $^1\text{H-NMR}$: 4,43-4,21 (*m*, C(12)H); 3,67-3,35 (*m*, 1 H); 3,12-1,66 (*m*, 8 H, darin OH, mit D_2O austauschbar); 1,60-0,94 (*m*, 17 H). $^{13}\text{C-NMR}$: 203,68, 201,84, 200,78 (3*s*, C(15)); 104,79, 104,54, 101,68 (3*s*, C(1)); 73,11, 71,47, 71,21 (3*d*, C(12)); 54,68, 50,63, 48,57 (3*d*, C(11)); 39,76 (*t*, C(2)); 38,51 (*d*, C(14)); 38,21, 37,40 (2*t*, C(2)); 36,79, 36,64 (2*d*, C(14)); 33,01, 27,57, 27,35, 27,22, 27,12, 26,02, 25,96, 24,93, 23,97, 23,85, 23,57, 23,40, 22,70, 22,64, 22,60, 22,48, 22,07, 22,03, 21,89, 21,58, 20,18, 19,01 (22*t*); 15,03, 14,99, 14,95 (3*q*, CH_3). CI-MS : 298 $[\text{M}+1]^+$, 251 $[\text{M-NO}_2]^+$, 233 $[\text{M-NO}_2\text{-H}_2\text{O}]^+$. Anal. ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ (297,40): C 64,62, H 9,15, N 4,71; gef.: C 64,37, H 9,15, N 4,69.

2.2.2. 13-Hydroxy-15-methyl-1-nitrobicyclo[10.3.1]hexadecan-16-on
(131d)

Analog 2.2.1 wurden 457 mg (1,90 mmol) **1d** mit 0,19 ml (2,28 mmol) Crotonaldehyd und 20 mg Bu_3P umgesetzt. Chromatographie (Et_2O /Hexan 1:1): 360 mg (1,16 mmol, 61%) **131d**, farblose Nadeln, drei Diastereoisomere (ca. 1:1:0,2).

Schmp. (MeOH): 196,1-199,1°. IR (KBr): 3490 (br.), 2930*s*, 2860, 1720*s*, 1545*s*, 1460, 1445, 1390, 1360, 1330, 1290, 1245, 1220, 1185, 1155, 1125, 1105, 1095, 1075, 1050, 1035, 1005, 940, 910, 855, 840, 830, 775, 750, 730. $^1\text{H-NMR}$: 4,34-4,20 (*m*, C(13)H); 3,60-3,39 (*m*, ca. 0,5 H); 3,02-1,02 (*m*, ca. 24,5 H, darin OH, mit D_2O austauschbar); 0,97- 0,92 (*m*, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (Nur Signale der zwei Hauptisomeren): 204,77, 201,24 (2*s*, C(16)); 103,93, 99,60 (2*s*, C(1)); 73,23, 71,08 (2*d*, C(13)); 52,47, 51,59 (2*d*, C(12)); 38,13, 37,04 (2*t*); 36,28 (*d*, C(15)); 33,12

(t); 32,99 (d, C(15)); 30,31, 29,29, 27,00, 26,76, 26,59, 26,51, 25,91, 25,64, 25,51, 25,16, 24,86, 24,60, 24,53, 24,40, 24,10, 23,53, 22,23, 21,93, 20,20 (19t); 14,72, 14,53 (2q, CH₃). CI-MS: 312 [M+1]⁺, 294 [M-OH]⁺, 265 [M-NO₂]⁺, 247 [M-NO₂-H₂O]⁺. Anal. ber. für C₁₇H₂₉NO₄ (311,43): C 65,57, H 9,39, N 4,50; gef.: C 65,27, H 9,57, N 4,32.

2.2.3. 2-Hydroxy-4-methyl-5-nitrocyclotetradecancarbonsäure-methylester (152c)

In 25,3 ml einer 0,5M Lsg. von MeONa (12,64 mmol) in MeOH wurden 1,18 g (6,33 mmol) **131c** bei 23° gelöst. Nach 1 h wurde auf 0° abgekühlt, mit 0,38 ml (6,33 mmol) AcOH angesäuert, nach weiteren 30 min eingedampft, der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen, mit H₂O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Chromatographie (Et₂O/Hexan 1:10): 895 mg (2,72 mmol, 43%) **152c**, farbloses Öl, zwei Diastereoisomere (ca. 7:2).

IR (Film): 3500 (br.), 2930s, 2860, 1730s, 1550s, 1460, 1440, 1370, 1295, 1265, 1200, 1170, 1070, 1040, 1020, 980, 865, 815. ¹H-NMR: 4,56-4,43 (m, C(5)H); 4,12-3,84 (m, C(2)H); 3,75-3,71 (m, OCH₃); 2,70-2,32 (m, 3 H); 2,14-1,20 (m, 20 H, darin OH, mit D₂O austauschbar); 1,11-1,01 (m, CH₃). ¹³C-NMR: 175,68, 175,16 (2s, CO₂R); 91,42, 90,87 (2d, C(5)); 69,38, 68,28 (2d, C(2)); 51,86, 51,83 (2q, OCH₃); 49,72, 49,11 (2d, C(1)); 35,30, 33,68 (2t); 32,32, 32,19 (2d, C(4)); 27,26, 26,67, 26,21, 25,85, 25,78, 25,72, 25,37, 25,26, 25,15, 24,70, 24,63, 24,37, 24,19, 24,01, 23,80, 23,46, 23,13, 22,83 (18t); 16,45, 15,47 (2q, CH₃). CI-MS: 330 [M+1]⁺, 312 [M-OH]⁺, 298 [M-OCH₃]⁺, 283 [M-NO₂]⁺, 281 [M-OCH₃-OH]⁺, 265 [M-NO₂-H₂O]⁺, 251 [M-NO₂-CH₃OH]⁺. Anal. ber. für

$C_{17}H_{31}NO_5$ (329,44): C 61,98, H 9,49, N 4,25; gef.: C 61,70, H 9,27, N 4,10.

2.2.4. 2-Hydroxy-4-methyl-5-nitrocyclopentadecancarbonsäure-methylester (**152d**)

Analog 2.2.3 wurden 170 mg (0,55 mmol) **131d** mit 1,10 mmol MeONa umgesetzt. Chromatographie (Lobar A, Et₂O/Hexan 1:4): 88 mg (0,26 mmol, 47%) **152d**, farbloses Öl, vier Diastereoisomere (ca. 5:3:3:3).

IR (Film): 3490 (br.), 2920s, 2850, 1725s, 1545s, 1455, 1430, 1365, 1260, 1190, 1165, 1115, 1060, 1010, 905, 855, 730. ¹H-NMR: 4,60-4,21 (m, C(5)H); 3,97-3,61 (m, 4 H, C(2)H und OCH₃); 2,79-1,09 (m, 25 H, darin OH, mit D₂O austauschbar); 1,04-1,00 (m, CH₃). ¹³C-NMR: 175,91, 175,85, 175,68 (3s, CO₂R); 93,55, 91,91, 91,63, 90,24 (4d, C(5)); 70,18, 68,81, 68,56, 68,15 (4d, C(2)); 51,75 (q, OCH₃); 50,88, 50,45, 50,09, 49,37 (4d, C(1)); 39,38, 38,45, 37,90, 37,72 (4t); 34,66, 33,72, 33,17 (3d, C(4)); 30,77, 30,16, 28,36, 28,10, 27,81, 27,12, 26,74, 26,70, 26,66, 26,55, 26,51, 26,42, 26,31, 26,24, 26,14, 26,09, 26,00, 25,85, 25,80, 25,64, 25,60, 25,56, 25,43, 24,72, 24,50, 24,42, 24,01, 23,69 (28t); 18,38, 16,58, 16,53, 13,54 (4q, CH₃). CI-MS: 344 [M+1]⁺, 295 [M-48]⁺. Anal. ber. für $C_{18}H_{33}NO_5$ (343,47): C 62,95, H 9,68, N 4,08; gef.: C 62,73, H 9,42, N 4,28.

2.2.5. 4-Methyl-5-nitro-2-oxocyclotetradecancarbonsäure-methylester (**151c**)

Zu einer Lsg. von 296 mg (0,90 mmol) **152c** in 15 ml Aceton wurden 0,5 ml Jones-Reagenz [35] bei 23° langsam getropft. Nach 3 h wurde 1 ml i-PrOH zugegeben und nach weiteren 5 min eingeeengt, mit H₂O versetzt

und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die org. Phasen wurden mit H_2O und ges. NaCl -Lsg. gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Chromatographie (Lobar A, Et_2O /Hexan 1:10): 225 mg (0,69 mmol, 76%) **151c**, farblose Kristalle, vier Diastereoisomere (ca. 3:2:1:1), davon konnte ein Diastereoisomeres mit folgenden spektralen Daten selektiv kristallisiert werden:

Schmp. ($\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$): 102,1-103,1° (Gemisch: 56,3-74,9°). IR (KBr): 2940, 2930s, 2860, 1745s, 1705s, 1540s, 1465, 1435, 1405, 1380, 1370, 1320, 1295, 1280, 1265, 1250, 1225, 1200, 1180, 1170, 1160, 1130, 1120, 1035, 1015, 980, 960, 920, 910, 860, 840, 825, 800, 770, 740. ^1H -NMR: 4,63 (td, $J = 7,4, 3,4$, C(5)H); 3,73 (s, OCH_3); 3,34 (dd, $J = 11,5, 4,8$, C(1)H); 2,87, 2,46 (ABX-System, C(3) H_2); 2,76-2,65 (m, C(4)H); 2,02-1,64 (m, 5 H); 1,41-1,07 (m, 13 H); 1,02 (d, $J = 6,8$, CH_3). ^{13}C -NMR: 203,93 (s, C(2)); 170,18 (s, CO_2R); 90,66 (d, C(5)); 60,22 (d, C(1)); 52,37 (q, OCH_3); 38,72 (t, C(3)); 29,61 (d, C(4)); 28,76, 26,60, 26,13, 26,00, 25,36, 24,05, 23,58, 23,50, 22,20 (9t); 16,42 (q, CH_3). CI-MS: 328 $[\text{M}+1]^+$, 296 $[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$, 281 $[\text{M}-\text{NO}_2]^+$, 249 $[\text{M}-\text{NO}_2-\text{CH}_3\text{OH}]^+$. Anal. ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_5$ (327,42): C 62,36, H 8,93, N 4,28; gef.: C 62,56, H 8,80, N 3,99.

2.2.6. 4-Methyl-5-nitro-2-oxocyclopentadecancarbonsäure-methylester (151d)

Analog 2.2.5 wurden 100 mg (0,29 mmol) **152d** mit 0,15 ml Jones-Reagenz umgesetzt. Chromatographie (Lobar A, Et_2O /Hexan 1:10): 86 mg **151d**, farbloses Öl, vier Diastereoisomere (ca. 4:2:2:1).

IR (CHCl_3): 2930s, 2860, 1745s, 1715s, 1550s, 1460, 1435, 1410, 1365, 1265, 1175, 1120, 1075, 1025, 1005. ^1H -NMR: 4,81-4,33 (m, C(1)H);

3,79-0,96 (m, 30 H). ^{13}C -NMR: 204,23, 204,10, 204,00, 203,83 (4s, C(2)); 169,81, 169,74, 169,59 (3s, CO_2R); 91,79, 91,72, 91,36, 91,26 (4d, C(5)); 58,22, 57,85, 57,63, 56,90 (4d, C(1)); 52,41, 52,32 (2q, OCH_3); 47,25, 47,13, 46,15, 44,99 (4t); 42,17 (d, C(4)); 40,31, 40,18 (2t); 32,77, 31,75 (2d, C(4)); 30,66, 30,59 (2t); 30,28 (d, C(4)); 29,96, 29,31, 28,78, 28,65, 27,98, 27,85, 27,66, 27,62, 27,36, 26,84, 26,81, 26,75, 26,65, 26,62, 26,54, 26,50, 26,34, 26,28, 26,19, 26,14, 26,08, 26,03, 25,98, 25,87, 25,81, 25,75, 25,58, 25,52, 25,43, 25,29, 25,26, 25,16, 25,08, 24,99, 23,49, 23,22, 23,17, 23,12, 22,68, 22,05 (40t); 17,17, 16,87, 16,66, 16,28 (4q, CH_3). CI-MS: 342 $[M+1]^+$, 311 $[M-\text{NO}]^+$, 295 $[M-\text{NO}_2]^+$. Anal. ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_5$ (341,45): C 63,32, H 9,15, N 4,10; gef.: C 63,52, H 9,04, N 4,01.

2.2.7. 2-Oxocyclotetradecanocarbonsäure-methylester (153c)

Eine Lsg. von 304 mg (0,97 mmol) **153c**, 1,60 ml (6,00 mmol) Bu_3SnH und 100 mg (0,59 mmol) AIBN in 10 ml Toluol wurde 1 h unter Rückfluss gekocht und anschliessend eingedampft. Chromatographie (Lobar A, $\text{Et}_2\text{O}/\text{Hexan}$ 1:20): 134 mg (0,52 mmol, 53%) **153c**, farbloses Öl, Enolform < 5%.

IR (Film): 2930s, 2860, 1745s, 1715s, 1645, 1610, 1465, 1440, 1405, 1365, 1350, 1240, 1200, 1170, 1110, 1090, 1070, 1045, 1020, 995, 910, 840, 715. ^1H -NMR: 3,76-3,54 (m, OCH_3 und C(1)H); 2,63-2,55 (m, C(3) H_2); 2,32-1,92 (m, 2 H); 1,84-1,29 (m, 20 H). ^{13}C -NMR (Nur Ketoform): 206,15 (s, C(2)); 170,32 (s, CO_2R); 57,41 (d, C(1)); 52,28 (q, OCH_3); 39,86, 27,88, 26,07 (3t); 25,82 (t, 2 C); 25,47, 25,24 (2t); 24,78 (t, 2 C); 24,64, 24,36, 21,72 (3t). CI-MS: 269 $[M+1]^+$. Anal. ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_3$ (268,40): C 71,60, H 10,52; gef.: C 71,67, H 10,80.

2.2.8. 2-Oxocyclopentadecancarbonsäure-methylester (**153d**)

Analog 2.2.7 wurden 150 mg (0,46 mmol) **135d** mit 0,61 ml (2,30 mmol) Bu_3SnH und 60,2 mg (0,37 mmol) AIBN umgesetzt. Chromatographie (Lobar A, Et_2O /Hexan 1:20): 40 mg (0,14 mmol, 31%) **153d**, farbloses Öl, Enolform < 5%.

IR (Film): 2920s, 2855s, 1750s, 1710s, 1645, 1610, 1460, 1435, 1405, 1350, 1235, 1195, 1165, 1115, 1065, 1020, 845. ^1H -NMR: 3,76, 3,70 (2s, OCH_3); 3,55 (dd, $J = 9,0, 5,5$, C(1)H); 2,56 (t, $J = 6,9$, C(3) H_2); 2,31-1,22 (m, 24 H). ^{13}C -NMR: 206,40 (s, C(2)); 170,12 (s, CO_2R); 57,87 (d, C(1)); 52,15 (q, OCH_3); 41,46, 27,87, 27,22, 26,92, 26,67, 26,50, 26,41 (7t); 26,23 (t, 3 C); 26,06 (t, 2 C); 22,59 (t). CI-MS: 283 $[\text{M}+1]^+$. Anal. ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_3$ (282,43): C 72,30, H 10,71; gef.: C 72,02, H 10,99.

2.2.9. 4-Methyl-2-oxocyclotetradecancarbonsäure-methylester (**154c**)

Analog 2.2.7 wurden 184 mg (0,56 mmol) **151c** mit 0,75 ml (2,81 mmol) Bu_3SnH und 46 mg (0,28 mmol) AIBN umgesetzt. Chromatographie (Lobar A, Et_2O /Hexan 1:10): 81 mg (0,29 mmol, 51%) **154c**, farbloses Öl, zwei Diastereoisomere (ca. 5:4) und ca. 10% Enolformen (ca. 1:1).

IR (Film): 2930s, 2860, 1745s, 1715s, 1640, 1605, 1460, 1440, 1400, 1370, 1250, 1200, 1160, 1120, 1030, 920, 850. ^1H -NMR: 12,81 (2s, ca. 0,1 H, OH, Enolformen); 3,76, 3,72, 3,70 (3s, OCH_3); 3,75-3,49 (m, ca. 0,9 H, C(1)H, Ketoformen); 2,66-1,08 (m, 23 H); 1,00-0,93 (m, CH_3). ^{13}C -NMR (Nur Ketoformen): 205,56, 205,20 (2s, C(2)); 170,35, 170,11 (2s, CO_2R); 57,37, 57,24 (2d, C(1)); 52,16 (q, OCH_3); 49,40, 46,45 (2t, C(3)); 34,33, 33,79 (2t, C(14)); 27,77 (d, C(4)); 27,62 (t); 27,19 (d,

C(4)); 27,03, 26,18, 25,94, 25,88, 25,65, 25,45, 25,33, 25,06, 24,98, 24,82, 24,66, 24,51, 24,46, 24,18, 23,55, 22,49 (16t); 20,76, 20,48 (2q, CH₃). CI-MS: 283 [M+1]⁺. Anal. ber. für C₁₇H₃₀O₃ (282,43): C 72,30, H 10,71; gef.: C 72,04, H 10,62.

2.2.10. 4-Methyl-2-oxocyclopentadecancarbonsäure-methylester (**154d**)

Analog 2.2.7 wurden 105 mg (0,31 mmol) **151d** mit 0,51 ml (1,91 mmol) Bu₃SnH und 31 mg (0,19 mmol) AIBN umgesetzt. Chromatographie (Lobar A, Et₂O/Hexan 1:20): 52 mg (0,18 mmol, 57%) **154d**, farbloses Öl, zwei Diastereoisomere (ca. 3:2) sowie Enolform < 5%.

IR (Film): 2935s, 2865, 1750s, 1715s, 1645, 1610, 1460, 1435, 1405, 1365, 1250, 1200, 1170. ¹H-NMR: 3,76-3,70 (m, OCH₃); 3,59-3,48 (m, C(1)H); 2,67-1,16 (m, 25 H); 0,97-0,92 (m, CH₃). ¹³C-NMR: 205,74, 205,68 (2s, C(2)); 170,25, 170,01 (2s, CO₂R); 57,97, 57,70 (2d, C(1)); 52,17 (q, OCH₃); 50,54, 48,29, 35,47, 35,13 (4t); 28,69, 27,89 (2d, C(4)); 27,72, 27,58, 26,91, 26,82, 26,78, 26,62, 26,54, 26,40, 26,36, 26,20, 25,96, 25,75, 25,06, 24,74 (14t); 20,85, 20,51 (2q, CH₃). CI-MS: 297 [M+1]⁺. Anal. ber. für C₁₈H₃₂O₃ (296,45): C 72,93, H 10,88; gef.: C 72,96, H 11,01.

2.2.11. Cyclotetradecanon (**132c**)

Eine Lsg. von 106 mg (0,40 mmol) **153c** in einem Gemisch von 1,6 ml 0,5M Lsg. von KOH (0,80 mmol) in H₂O und 3 ml EtOH wurde 3 h unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen der Lsg. wurde der Rückstand in Et₂O aufgenommen, mit H₂O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Kieselgel filtriert: 83 mg (0,40 mmol, 100%) **132c**, farblose Nadeln.

Schmp. (MeOH/H₂O): 53,5-55,3°. IR (CHCl₃): 2930s, 2860s, 1705s, 1460, 1440, 1410, 1370, 1350, 1280, 1235, 1150, 1120, 1090. ¹H-NMR: 2,45 (t, J = 6,5, C(2)H₂, C(14)H₂); 1,74-1,61 (m, 4 H); 1,29 (br. s-art. m, 18 H). ¹³C-NMR: 211,90 (s, C(1)); 40,64 (t, C(2), C(14)); 25,90, 25,62, 25,14, 25,09 (4t, je 2 C); 24,28 (t, C(8)); 22,75 (t, 2 C). CI-MS: 211 [M+1]⁺. Anal. ber. für C₁₄H₂₆O (210,36): C 79,94, H 12,46; gef.: C 80,17, H 12,51. Spektroskopische Daten in Übereinstimmung mit [64], soweit dort angegeben.

2.2.12. Cyclopentadecanon (Exalton®, 132d)

Analog 2.2.11 wurden 70 mg (0,25 mmol) **153d** mit 0,50 mmol KOH behandelt. 56 mg (0,25 mmol, 100%) **132d**, farblose, fadenförmige Kristalle.

Schmp. (MeOH/H₂O): 65,5-66,0°. IR (KBr): 2930s, 2855s, 1710s, 1460, 1445, 1410, 1370, 1285, 1275, 1265, 1250, 1210, 1150, 1125, 1080, 1055, 995, 970, 960, 735, 710. ¹H-NMR: 2,42 (t, J = 6,6, C(2)H₂, C(15)H₂); 1,72-1,58 (m, 4 H); 1,3 (br. s-art. m, 20 H). ¹³C-NMR: 212,47 (s, C(1)); 41,98 (t, C(2), C(15)); 27,50, 26,70, 26,66, 26,36, 26,22, 23,36 (6t, je 2 C). CI-MS: 449 [2M+1]⁺, 225 [M+1]⁺. Anal. ber. für C₁₅H₂₈O (224,39): C 80,29, H 12,58; gef.: C 80,44, H 12,78. Spektroskopische Daten in Übereinstimmung mit [64], soweit dort angegeben.

2.2.13. 3-Methylcyclotetradecanon (133c)

Analog 2.2.11 wurden 65 mg (0,23 mmol) **154c** mit 0,57 mmol KOH behandelt. Filtrieren über Kieselgel: 52 mg (0,23 mmol, 100%) **133c**, farbloses kristallisierendes Öl (Nadeln).

Schmp. (MeOH/H₂O): 32,8-33,7°. IR (Film): 2930s, 2860, 1715s, 1460, 1445, 1410, 1370, 1290, 1195, 1155, 1120, 1090, 1040. ¹H-NMR: 2,54-2,04 (m, 5 H); 1,73-1,12 (m, 20 H); 0,95 (d, J = 6,7, CH₃). ¹³C-NMR: 211,41 (s, C(1)); 49,29, 40,76, 33,51 (3t); 28,64 (d, C(3)); 25,99, 25,88, 25,39, 25,18, 25,06, 24,88, 24,48, 23,25, 22,16 (9t); 20,56 (q, CH₃). CI-MS: 225 [M+1]⁺. Anal. ber. für C₁₅H₂₈O (224,39): C 80,29, H 12,58; gef.: C 80,39, H 12,39. Spektroskopische Daten in Uebereinstimmung mit [64], soweit dort angegeben.

2.2.14. 3-Methylcyclopentadecanon ((±)-Muscon, **133d**)

Analog 2.2.11 wurden 46,6 mg (0,157 mmol) **154d** mit 0,320 mmol KOH behandelt. Filtrieren über Kieselgel: 37,4 mg (0,157 mmol, 100%) **133d**, farbloses Öl.

IR (Film): 2930s, 2860s, 1715s, 1460, 1410, 1370, 1275, 1130, 1055. ¹H-NMR: 2,48-1,99 (m, 5 H); 1,72-1,52 (m, 2 H); 1,30 (br. s-art. m, 20 H); 0,94 (d, J = 6,6, CH₃). ¹³C-NMR: 211,88 (s, C(1)); 50,32, 41,99 (2t); 35,49 (d, C(3)); 28,96, 27,49, 27,04, 26,66, 26,53, 26,48, 26,44, 26,19, 26,09, 24,96, 22,95 (11t); 21,02 (q, CH₃). CI-MS: 239 [M+1]⁺. Anal. ber. für C₁₆H₃₀O (238,42): C 80,61, H 12,68; gef.: C 80,57, H 12,51. Spektroskopische Daten in Uebereinstimmung mit [64], soweit dort angegeben.

IV. Untersuchungen zur [n+3]-C-ZIP-Reaktion

1. [n+3]-C-ZIP-Reaktion

1.1. ZIP-Vorläufer **163b,c**

1.1.1. 2-(4-Oxopentyl)-2-nitrocyclooctanon (**163b**)

Zu einer Lsg. von 1,10 ml (3,61 mmol) $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$ in 10 ml THF wurden bei 0° 0,40 ml (3,61 mmol) TiCl_4 gegeben, das Gemisch auf 23° erwärmt, nach 20 min auf -78° abgekühlt und tropfenweise mit 9,20 ml (ca. 14,6 mmol) CH_3Li (ca. 1,6M in Et_2O) versetzt. Nach 5 min wurde eine Lsg. von 870 mg (3,61 mmol) 4-(1-Nitro-2-oxocyclooctyl)butanal (**54b**) [15] in 5 ml THF zugetropft und die Kühlung unterbrochen. Nach Erreichen von -10° wurde mit 50 ml verd. wässr. HCl -Lsg. angesäuert, die wässr. Phase mit Et_2O extrahiert, die org. Extrakte mit H_2O und ges. NaCl -Lsg. gewaschen, getrocknet, über Kieselgel filtriert und eingeeengt. Das so erhaltene, rohe **162b** wurde in 10 ml Aceton gelöst und bei 23° tropfenweise mit 2,0 ml Jones-Reagenz [35] versetzt. Nach 2 h wurden 1,2 ml $i\text{-PrOH}$ zugegeben und nach weiteren 5 min eingeeengt, mit H_2O versetzt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die org. Phasen wurden mit H_2O und ges. NaCl -Lsg. gewaschen, getrocknet und eingedampft. Chromatographie (Lobar B, $\text{Et}_2\text{O}/\text{Hexan}$ 1:5): 735 mg (2,88 mmol, 80%) **163b**, farbloses Öl.

IR (Film): 2930s, 2860, 1720s, 1545s, 1470, 1450, 1435, 1410, 1360, 1260, 1235, 1165, 1140, 1120, 1080, 1030, 985, 960, 945, 930, 865, 850, 830, 725. $^1\text{H-NMR}$: 2,78-2,61 (m, 2 H); 2,53-2,19 (m, 4 H); 2,14

(s, C(5')H₃); 2,01-1,45 (m, 8 H); 1,43-1,30 (m, 3 H); 1,08-0,88 (m, 1 H). ¹³C-NMR: 207,27 (s, C(4')); 204,60 (s, C(1)); 98,28 (s, C(2)); 42,29, 37,38, 32,21, 29,89 (4t); 29,49 (q, C(5')); 28,33, 25,10, 23,87, 22,07, 17,24 (5t). CI-MS: 256 [M+1]⁺, 211, 209 [M-NO₂]⁺. Anal. ber. für C₁₃H₂₁NO₄ (255,32): C 61,16, H 8,29, N 5,49; gef.: C 60,93, H 8,31, N 5,46.

1.1.2. 2-(4-Oxopentyl)-2-nitrocyclododecanon (**163c**)

Analog 1.1.1 wurden 542 mg (1,80 mmol) **54c** zuerst mit 1,80 mmol (CH₃)₂Ti(O-*i*-Pr)₂ umgesetzt und das erhaltene, rohe **162c** mit 1,0 ml Jones-Reagenz oxidiert. Kristallisation (Et₂O/Hexan): 463 mg (1,49 mmol, 82 %) **163c**, farblose Nadeln.

Schmp.: 64,1-65,1°. IR (KBr): 2930s, 2860, 1725s, 1715s, 1540s, 1470, 1450, 1405, 1365, 1350, 1290, 1280, 1250, 1240, 1230, 1200, 1175, 1165, 1135, 1080, 1060, 1040, 960, 920, 865, 835, 815, 790, 755, 740, 720. ¹H-NMR: 2,93-2,76 (m, 1 H); 2,51-2,00 (m, 11 H, darin bei 2,14 (s, C(5')H₃)); 1,82-0,85 (m, 17 H). ¹³C-NMR: 207,35 (s, C(4')); 201,31 (s, C(1)); 101,01 (s, C(2)); 42,51, 32,05, 31,64 (3t); 29,87 (q, C(5')); 28,98, 26,25, 26,19, 23,19, 22,49, 21,83, 21,68, 21,25, 18,86, 16,75 (10t). CI-MS: 312 [M+1]⁺, 281 [M-NO]⁺, 265 [M-NO₂]⁺. Anal. ber. für C₁₇H₂₉NO₄ (311,43): C 65,57, H 9,39, N 4,50; gef.: C 65,44, H 9,14, N 4,36.

1.2. Ringerweiterungsreaktion

1.2.1. 2-(2-Azaheptyliden)-5-nitrocycloundecanon (**164b**)

Eine Lsg. von 100 mg (0,41 mmol) **54b** und 60 μ l (0,50 mmol) Pentylamin in 1 ml EtOH wurde 15 h bei 23° gerührt und anschliessend eingedampft. Chromatographie (Et₂O/Hexan 1:1): 94 mg (0,30 mmol, 73 %) **164b**, farbloses Oel, zwei Diastereoisomere (Z/E ca. 6:4).

IR (Film): 3390, 3310, 3250, 3110, 2955, 2935s, 2870, 1640s, 1545s, 1465, 1375, 1335, 1310, 1300, 1270, 1235, 1210, 1145, 1060, 1040, 1015, 955, 925, 905, 875, 860, 835, 805. ¹H-NMR: 10,63-10,40 (m, ca. 0,6 NH, Z-Isomer, mit D₂O austauschbar); 7,51-7,23 (br. d-art. m, ca. 0,6 C(1')H, mit D₂O "d"→"s"); 6,73 (d, J = 12,6, ca. 0,4 C(1')H, mit D₂O d→s); 4,94-4,62 (m, C(5)H und ca. 0,4 NH); 3,34-3,16 (m, C(3')H₂); 2,98-1,08 (m, 22 H); 0,98-0,87 (m, C(7')H₃). ¹³C-NMR: 199,15 (s, C(1)); 154,47, 149,71 (2d, C(1')); 110,52, 102,71 (2s, C(2)); 86,44, 86,33 (2d, C(5)); 49,23, 48,73 (2t, C(3')); 36,24, 35,15, 31,03, 30,91, 30,65, 29,32, 28,64, 28,53, 26,81, 25,46, 24,87, 24,81, 24,77, 24,71, 24,59, 24,45, 24,34, 24,17, 23,12, 22,19, 21,50 (21t); 13,84, 13,69 (2q, C(7')). CI-MS: 311 [M+1]⁺, 264 [M-NO₂]⁺. Anal. ber. für C₁₁H₃₀N₂O₃ (310,44): C 65,77, H 9,74, N 9,02; gef.: C 66,15, H 9,56, N 8,74.

1.2.2. 2-(2-Azaheptyliden)-5-nitrocyclopentadecanon (**164c**)

Analog 1.2.1 wurden 1,73 g (5,86 mmol) **54c** mit 0,83 ml (7,10 mmol) Pentylamin umgesetzt. Chromatographie (Et₂O/Hexan 1:1): 1,93 g (5,27 mmol, 90%) **164c**, farbloses Oel, welches nach einiger Zeit kristallisierte, zwei Diastereoisomere (Z/E ca. 4:6).

Schmp. (EtOH/H₂O): 62,2-64,2°. IR (CHCl₃): 3410, 3000, 2930s, 2869, 1640s, 1590s, 1545s, 1455, 1445, 1375, 1340, 1270, 1230, 1195, 1175, 1145, 1075, 965, 935, 850. ¹H-NMR: 10,21-10,05 (m, ca. 0,4 NH, Z-Isomer, mit D₂O austauschbar); 7,39 (d, J = 13,9, ca. 0,6 C(1')H, E-Isomer, mit D₂O d→s); 6,58 (d, J = 12,6, ca. 0,4 C(1')H, Z-Isomer, mit D₂O d→s); 5,23-5,01 (m, ca. 0,6 NH, E-Isomer, mit D₂O austauschbar); 4,61-4,23 (m, C(5)H); 3,34-3,12 (m, C(3')H₂); 2,88-2,56 (m, 1 H); 2,50-1,12 (m, 26 H); 0,96-0,81 (m, 6 H). ¹³C-NMR: 199,02, 197,58 (2s, C(1)); 154,26, 150,41 (2d, C(1')); 109,43, 101,51 (2s, C(2)); 86,92, 86,53 (2d, C(5)); 49,09, 48,88 (2t, C(3')); 37,73, 35,27, 34,06, 32,98, 32,49, 31,84, 30,87, 30,76, 29,62, 29,33, 28,71, 28,65, 27,71, 27,44, 27,00, 26,75, 26,71, 26,59, 26,45, 26,36, 26,00, 25,77, 25,36, 23,87, 23,83, 23,64, 22,65, 22,28, 20,40 (29t); 14,08, 13,91 (2q, C(7')). EI-MS: 366 (12, M⁺), 337 (22), 336 (96, [M-NO]⁺), 321 (22), 320 (85, [M-NO₂]⁺), 126 (23), 98 (22), 71 (26), 69 (30), 67 (22), 57 (32), 56 (24), 55 (52), 43 (100), 41 (63). Anal. ber. für C₂₁H₃₈N₂O₃ (366,55): C 68,81, H 10,45, N 7,64; gef.: C 68,81, H 10,40, N 7,43.

1.2.3. 2-(1-Methyl-2-azaheptyliden)-5-nitrocycloundecanon (**165b**)

Analog 1.2.1 wurden 198 mg (0,78 mmol) **163b** mit 0,11 ml (0,93 mmol) Pentylamin umgesetzt. Chromatographie (Lobar A, Et₂O/Hexan 1:5): 202 mg (0,62 mmol, 80%) **165b**, farbloses Oel, aus welchem nach einiger Zeit nur das Z-Isomer auskristallisierte.

Schmp. (MeOH/H₂O): 59,1-60,0°. IR (KBr): 3420 (br.), 2990, 2935s, 2890, 2860, 1695, 1585s, 1545s, 1465, 1445, 1435, 1420, 1380, 1360, 1350, 1325, 1290, 1280, 1255, 1235, 1210, 1200, 1180, 1160, 1140, 1100, 1055, 1040, 1010, 990, 970, 955, 925, 905, 890, 870, 845, 815,

800, 780, 730, 715, 700. $^1\text{H-NMR}$: 12,84-12,60 (*m*, NH, mit D_2O austauschbar); 4,84-4,69 (*m*, C(5)H); 3,32-3,22 (*q*-art. *m*, C(3') H_2 , mit D_2O "q" $\rightarrow$ t); 2,75-2,46 (*m*, 4 H); 2,37-0,84 (*m*, 24 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (40°): 195,91 (*q*, C(1)); 163,52 (*s*, C(1')), 102,03 (*s*, C(2)); 87,01 (*d*, C(5)); 43,45 (*t*, C(3')); 34,74, 34,48, 29,41, 29,30, 28,93, 25,28, 24,85, 24,30, 23,86, 22,79, 22,13 (11*t*); 15,05 (*q*, C(1') CH_3); 13,65 (*q*, C(7')). CI-MS: 325 [*M*+1] $^+$, 278 [*M*-NO $_2$] $^+$, 256. Anal. ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$ (324,47): C 66,63, H 9,94, N 8,63; gef.: C 66,66, H 9,67, N 8,41.

1.2.4. 2-(1-Mety-12-Azaheptyliden)-5-nitrocyclopentadecanon (**165c**)

Analog 1.2.1 wurden 53 mg (0,17 mmol) **163c** mit 25 μl (0,20 mmol) Pentylamin umgesetzt. Chromatographie (Lobar A, Et_2O /Hexan 1:5): 52 mg (0,14 mmol, 80%) **165c**, farbloses Oel, nur Z-Isomer.

IR (Film): 2930 s , 2860, 1730, 1700, 1595 s , 1550 s , 1460, 1375, 1360, 1330, 1285, 1260, 1235, 1210, 1180, 1150, 1135, 1115, 1060, 980, 860, 815, 770, 730. $^1\text{H-NMR}$: 12,38-12,24 (*m*, NH, mit D_2O austauschbar); 4,59-4,34 (*m*, C(5)H); 3,27-3,17 (*q*-art. *m*, C(3') H_2 , mit D_2O "q" $\rightarrow$ t); 2,55-1,12 (*m*, 33 H); 0,97-0,82 (*m*, C(7') H_3). $^{13}\text{C-NMR}$: 196,32 (*s*, C(1)); 163,36 (*s*, C(1')); 101,07 (*s*, C(2)); 87,28 (*d*, C(5)); 43,49 (*t*, C(3')); 38,18, 33,06, 32,36, 29,51, 29,03, 27,13, 26,60, 26,26, 26,10, 25,63, 25,45, 25,14, 24,27, 23,98, 22,27 (15*t*); 14,53 (*q*, C(1') CH_3); 13,80 (*q*, C(7')). CI-MS: 381 [*M*+1] $^+$, 312, 255. Anal. ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3$ (380,58): C 69,43, H 10,59, N 7,36; gef.: C 69,21, H 11,09, N 6,21.

1.2.5. 2-Hydroxymethylen-5-nitrocycloundecanon (**168b**)

Analog 1.2.1 wurden 100 mg (0,41 mmol) **54b** mit 50 μ l (0,50 mmol) Et_2NH umgesetzt. Chromatographie (Et_2O /Hexan 1:1): 35 mg (0,15 mmol, 35%, stark verunreinigt) **168c**, gelbes Oel.

^{13}C -NMR (unter anderem): 190,95 (s, C(1)), 185,75 (d, C(1')); 110,44 (s, C(2)); 86,12 (d, C(5)).

1.2.6. 2-Hydroxymethylen-5-nitrocyclopentadecanon (**168c**)

Analog 1.2.1 wurden 175 mg (0,59 mmol) **54c** mit 80 μ l (0,80 mmol) Et_2NH umgesetzt. Chromatographie (Et_2O /Hexan 1:1): 125 mg (0,42 mmol, 71%) **168c**, gelbes Oel.

IR (Film): 3150 (br.), 2930s, 2860, 1705, 1630, 1580 (br.), 1550s, 1450, 1405, 1375, 1310, 1215, 1135, 1040, 920, 845, 795, 735. ^1H -NMR: 15,22 (br. s, OH, mit D_2O austauschbar); 8,04 (s, C(1')H); 4,59-4,46 (m, C(5)H); 2,64-1,15 (m, 24 H). ^{13}C -NMR: 196,46 (s, C(1)); 179,18 (d, C(1')); 110,27 (s, C(2)); 86,09 (d, C(5)); 35,36, 33,11, 32,16, 26,80, 26,43, 26,21, 25,67 (7t); 25,45 (t, 2 C); 23,83, 23,68, 23,49 (3t). CI-MS: 298 $[M+1]^+$, 251 $[M-\text{NO}_2]^+$. Anal. ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ (297,40): C 64,62, H 9,15, N 4,71; gef.: C 64,73, H 9,23, N 4,58.

1.2.7. 16-Hydroxy-1-nitrobicyclo[11.2.1]hexadecan-12-on (**169c**)

Nach längerem Stehenlassen von **168c** bei 23° bildete sich spontan quantitativ **169c**, farbloses Oel.

IR (Film): 3490 (br.), 2930s, 2860, 1705s, 1540s, 1455, 1410, 1360, 1215, 1150, 1100, 1040, 915, 820, 735. ^1H -NMR: 4,64 (s-art. m,

C(16)H); 3,14-3,05 (*m*, C(13)H); 3,04-2,96 (*m*, OH, mit D₂O austauschbar); 2,64-1,08 (*m*, 24 H). ¹³C-NMR: 209,18 (*s*, C(12)); 98,93 (*s*, C(1)); 75,47 (*d*, C(16)); 57,50 (*d*, C(13)); 39,58, 33,14, 30,95, 27,54, 26,56, 26,16, 26,02, 24,47, 23,92, 22,30, 21,26, 20,10 (12*t*). CI-MS: 298 [M+1]⁺, 280 [M-OH]⁺, 251 [M-NO₂]⁺, 233 [M-NO₂-H₂O]⁺. Anal. ber. für C₁₆H₂₇NO₄ (297,40): C 64,62, H 9,15, N 4,71; gef.: C 64,75, H 9,19, N 4,65.

1.3. Synthese von Exalton® (132d) und Muscon (133d)

1.3.1. 3-Methyl-4-(1-nitro-2-oxocyclododecyl)butansäure-methylester (172c)

Eine Lsg. von 4,85 g (14,3 mmol) 3-Methyl-4-(1-nitro-2-oxocyclododecyl)-2-butensäure-methylester (171c) [28] in 150 ml EtOH wurde mit 250 mg Pd/C(5%) versetzt und bei 23° und 1 atm H₂ hydriert. Nach 6 h war die H₂-Aufnahme beendet, es wurde über Cellit filtriert und das Lsgm. abgedampft. Chromatographie (Et₂O/Hexan 1:4): 4,64 g (13,6 mmol, 95%) 172c, farblose Kristalle, zwei Diastereoisomere (ca. 3:1).

Schmp. (Et₂O/Hexan): 80,6-86,8°. IR (KBr): 2920*s*, 2855, 1735*s*, 1725*s*, 1720*s*, 1540*s*, 1465, 1450, 1430, 1405, 1365, 1355, 1325, 1285, 1245, 1220, 1200, 1190, 1165, 1130, 1100, 1080, 1050, 1035, 995, 970, 960, 950, 930, 910, 870, 860, 845, 825, 770, 730, 710. ¹H-NMR: 3,65, 3,62 (2*s*, OCH₃); 2,86-2,69 (*m*, 1 H); 2,36-1,92 (*m*, 9 H); 1,59-0,75 (*m*, 18 H, darin bei 0,97, 0,77 (2*d*, J = 6,3, 5,9, C(3)CH₃)). ¹³C-NMR: 201,05, 200,77 (2*s*, C(2')); 172,52, 172,45 (2*s*, C(1)); 100,52, 100,21 (2*s*, C(1')); 51,55, 51,47 (2*q*, OCH₃); 42,69, 40,83, 38,38, 37,74, 31,97, 31,39, 29,91, 29,11, 26,41, 26,37, 26,21 (11*t*); 25,63 (*d*, C(3), nur 1 Signal); 23,20, 23,14, 22,52, 22,47, 21,95, 21,73 (6*t*); 21,68 (*q*,

C(3)CH₃ und t); 21,30, 21,26, 19,36, 18,95 (4t); 18,46 (q, C(3)CH₃).
CI-MS: 342 [M+1]⁺, 297, 295 [M-NO₂]⁺. Anal. ber. für C₁₈H₃₁NO₅ (341,45):
C 63,32, H 9,15, N 4,10; gef.: C 63,56, H 9,41, N 4,38.

1.3.2. 3-Methyl-4-(1-nitro-2-oxocyclododecyl)butanal (**173c**)

Zu einer Lsg. von 4,0 g (11,7 mmol) **172c** in 300 ml Toluol wurden bei
-80° 10,5 ml (ca. 10,5 mmol) einer DIBAL-Lsg. (ca. 1M in Hexan) ge-
tropft. Nach beendeter Zugabe wurde mit 300 ml ges. Seignette-Salz-
Lsg. versetzt, die wässr. Phase mit Et₂O extrahiert, die vereinigten,
org. Phasen mit ges. Seignette-Salz-Lsg., H₂O und NaCl-Lsg. gewaschen,
getrocknet und eingeeengt. Chromatographie (Et₂O/Hexan 1:4): 0,44 g
(1,3 mmol) zurückisoliertes **172c** und 2,4 g [7,7 mmol, 66% (74% bezo-
gen auf umgesetztes **172c**)] **173c**, farbloses Öl, zwei Diastereois-
mere (ca. 1:1).

IR (Film): 2940s, 2870, 2730, 1730s, 1540s, 1470, 1440, 1415, 1365,
1350, 1290, 1250, 1230, 1205, 1170, 1135, 1065, 1035, 1015, 980, 960,
855, 835, 740, 725. ¹H-NMR: 9,72-9,63 (m, C(1)H); 2,88-2,70 (m, 1 H);
2,42-1,96 (m, 9 H); 1,47-0,76 (m, 18 H, darin bei 0,98, 0,79 (2d, J =
6,2, 6,4)). ¹³C-NMR: 201,16 (s, C(2'))); 201,07 (d, C(1)); 200,89 (s,
C(2'))); 200,74 (d, C(1)); 100,42, 100,14 (2s, C(1'))); 52,25, 50,19,
38,51, 37,99, 32,07, 31,45, 30,12, 29,24, 26,39, 26,34, 26,18 (11t);
23,39, 23,23 (2d, C(3)); 23,18, 23,13, 22,50, 21,91, 21,69, 21,31,
21,26, 19,31, 19,08 (9t); 18,65 (q, C(3)CH₃). CI-MS: 312 [M+1]⁺, 265
[M-NO₂]⁺, 256. Anal. ber. für C₁₇H₂₉NO₄ (311,43): C 65,57, H 9,39, N
4,50; gef.: C 66,77, H 8,92, N 4,56.

1.3.3. 2-(2-Azaheptyliden)-3-methyl-5-nitrocyclopentadecanon (**170c**)

Analog 1.2.1 wurden 450 mg (1,44 mmol) **173c** mit 0,20 ml (1,74 mmol) Pentylamin umgesetzt. Chromatographie (Et₂O/Hexan 1:1): 387 mg (1,02 mmol, 70%) **170c**, drei Diastereoisomere (ca. 1:2:5).

IR (Film): 3410 (br.), 2930s, 2855, 1635s, 1575 (br.), 1545s, 1450, 1375, 1330, 1270, 1230, 1200, 1135, 1095, 1065, 960, 845, 735.

¹H-NMR: 10,64-10,38 (m, ca. 1 NH, mit D₂O austauschbar); 7,30, 6,68, 6,59 (3d, J = 14,0, 12,4, 12,8, C(1')H, mit D₂O: d→s); 4,44-4,22 (m, C(5)H); 3,27-3,10 (m, 2 H); 2,89-0,77 (m, 35 H). ¹³C-NMR: 198,26, 198,09, 196,82 (3s, C(1)); 151,07, 150,50 (2d, C(1')); 111,93, 105,29 (2s, C(2)); 87,08, 86,37, 85,76 (3d, C(5)); 49,20, 49,04, 48,68 (3t, C(3')); 40,90, 38,67, 37,95, 35,67, 35,08, 32,83, 31,64, 30,66, 30,56 (9t); 29,41, 28,63 (2d, C(3)); 28,55, 28,49, 28,39, 28,08, 27,10, 26,95, 26,73, 26,43, 26,32, 26,19, 26,06, 25,67, 25,56, 25,47, 25,36, 25,28, 25,19 (17t); 24,99 (d, C(3)); 24,53, 23,90, 23,30, 23,22, 22,76, 22,05 (6t); 21,68, 18,87, 13,67 (3q, C(3)CH₃). CI-MS: 381 [M+1]⁺. Anal. ber. für C₂₂H₄₀N₂O₃ (380,58): C 69,43, H 10,59, N 7,36; gef.: C 69,34, H 10,57, N 7,48.

1.3.4. 2-(2-Azaheptyliden)cyclopentadecanon (**174c**)

Eine Lsg. von 270 mg (0,74 mmol) **164c**, 0,98 ml (3,69 mmol) Bu₃SnH und 97 mg (0,59 mmol) AIBN in 10 ml Toluol wurde 1 h unter Rückfluss gekocht und anschliessend eingedampft. Chromatographie (Lobar A, Et₂O/Hexan 1:4): 88 mg (0,27 mmol, 37%) **174c**, farbloses Oel, zwei Diastereoisomere (Z/E ca. 9:1).

IR (Film): 3310 (br.), 2930s, 2860, 1730, 1645, 1570 (br.), 1460, 1440, 1380, 1330, 1290, 1270, 1230, 1200, 1145, 1080, 1050, 1005, 950. ¹H-NMR: 10,12-9,93 (m, ca. 0,9 NH, mit D₂O austauschbar); 7,25 (d, J = 13,7, ca. 0,1 C(1')H, mit D₂O d→s); 6,56 (d, J = 12,3, ca. 0,9 C(1')H, mit D₂O d→s); 4,48-4,31 (m, ca. 0,1 NH, mit D₂O austauschbar); 3,23-3,06 (m, C(3')H₂, verändert sich mit D₂O); 2,49-2,00 (m, 4 H); 1,83-1,01 (m, 28 H); 0,91-0,82 (m, C(7')H₃). ¹³C-NMR (nur Hauptisomer): 199,86 (s, C(1)); 153,33 (d, C(1')); 104,49 (s, C(2)); 48,88 (t, C(3')); 37,86 (t); 31,07 (t, 2 C); 30,77, 28,67, 27,16, 26,93, 26,79 (5t); 26,65 (t, 2 C); 26,07 (t); 25,84 (t, 2 C); 25,55, 23,87, 22,20 (3t); 13,83 (q, C(7')). EI-MS: 321 (100, M⁺), 264 (38, [M-C₄H₉]⁺), 250 (31), 168 (21), 126 (45), 98 (24), 88 (22), 87 (43), 86 (37), 56 (24), 55 (46), 43 (68), 41 (57). Anal. ber. für C₂₁H₃₉NO (321,55): C 78,44, H 12,23, N 4,36; gef.: C 78,35, H 11,99, N 4,16.

1.3.5. 2-(2-Azaheptyliden)-3-methylcyclopentadecanon (**175c**)

Analog 1.3.4 wurden 260 mg (0,68 mmol) **170c** mit 0,91 ml (3,42 mmol) Bu₃SnH und 90 mg (0,55 mmol) AIBN umgesetzt. Chromatographie (Lobar B, Et₂O/Hexan 1:20): 105 mg (0,31 mmol, 46%) **175c**, farbloses Öl, nur Z-Isomer.

IR (Film): 3320 (br.), 2920s, 2850, 1725, 1705, 1645s, 1555, 1455, 1420, 1380, 1320, 1285, 1270, 1230, 1200, 1145, 1055, 955. ¹H-NMR: 10,38-10,18 (m, NH); 6,59 (d, J = 12,3, C(1')H); 3,15 (q, J = 6,5, C(3')H₂); 2,77-2,47 (m, 2 H); 2,24-2,19 (m, 1 H); 1,86-1,12 (m, 28 H); 1,03 (d, C(3)CH₃); 0,95-0,83 (m, C(7')H₃). ¹³C-NMR: 199,23 (s, C(1)); 151,16 (d, C(1')); 109,47 (s, C(2)); 49,02 (t, C(3')); 37,49, 36,93 (2t); 31,29 (d, C(3)); 30,69, 28,58 (2t); 27,14 (t, 2 C); 26,57, 26,25

(2t); 26,12 (t, 2 C); 25,92, 25,78, 25,68, 23,74 (4t); 22,45 (q, C(3)CH₃); 22,10 (t); 13,71 (q, C(7')). CI-MS: 336 [M+1]⁺. Anal. ber. für C₂₂H₄₁NO (335,58): C 78,74, H 12,32, N 4,17; gef.: C 78,53, H 12,32, N 4,14.

1.3.6. Cyclopentadecanon (Exalton®, **132d**)

Eine Lsg. von 85 mg (0,26 mmol) **174c** und 3,0 g (54 mmol) KOH in 10 ml eines Gemisches EtOH/H₂O (5:1) wurde 15 h unter Rückfluss gekocht. Nach Abdampfen des Lsgm. wurde in Et₂O aufgenommen, mit H₂O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet und über Kieselgel filtriert: 51 mg (0,23 mmol) **132d**. Physikalische Eigenschaften s. B/III.2.2.12.

1.3.7. 3-Methylcyclopentadecanon ((±)-Muscon, **133d**)

Analog 1.3.6 wurden 110 mg (0,33 mmol) **175c** mit 3,0 g (54 mmol) KOH umgesetzt. Filtrieren über Kieselgel: 70 mg (0,29 mmol, 90%) **133d**. Physikalische Eigenschaften s. B/III.2.2.14.

C Literaturverzeichnis

- [1] C. D. Gutsche, D. Redmore, "Carbocyclic Ring Expansion Reactions" in "Advances in Alicyclic Chemistry", Suppl. 1, (Edited by H. Hart, G. Karabatsos), p. 1ff, Academic Press, New York 1968; P. Story, P. Busch, "Modern Methods for Synthesis of Macrocyclic Compounds" in "Advances in Organic Chemistry", Vol. 8, (Edited by E. Taylor), p. 67ff, J. Wiley, London 1972; K. C. Nicolaou, *Tetrahedron* 1977, 33, 683; T. G. Back, *Tetrahedron* 1977, 33, 3041; S. Masamune, G. S. Bates, J. W. Corcoran, *Angew. Chem.* 1977, 89, 602, *Int. Ed.* 1977, 16, 585; S. Blechert, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 1980, 28, 110; H. Heimgartner, *Chimia* 1980, 34, 333; H. H. Wassermann, J. S. Wu, *Heterocycles* 1982, 17, 581; C. H. Heathcock in "Current Trends in Organic Chemistry" (Edited by H. Nozaki), p. 27ff, Pergamon Press, New York 1983; A. Guggisberg, M. Hesse, "Putrescine, Spermidine, Spermine and Related Polyamine Alkaloids" in "The Alkaloids", Vol. 22, (Edited by A. Brossi), p. 22ff, Academic Press, New York 1983; S. Masamune, P. A. McCarthy "Total Synthesis of Macrolides" in "Macrolide Antibiotics" (Edited by S. Omura), p. 127ff, Academic Press, New York 1984; P. Deslongchamps, *Aldrichim. Acta* 1984, 17, 59; I. Paterson, M. M. Mansuri, *Tetrahedron* 1985, 41, 3569
- [2] H. Feuer, P. M. Pivawer, *J. Org. Chem.* 1966, 31, 3152; C. Bisschoff, E. Schröder, *J. Prakt. Chem.* 1972, 314, 891; R. H. Fischer, H. M. Weitz, *Synthesis* 1980, 261 (Review).

- [3] U. Kramer, A. Guggisberg, M. Hesse, H. Schmid, *Angew. Chem.* 1977, 89, 899; *Helv. Chim. Acta* 1978, 61, 1342; *Angew. Chem.* 1978, 90, 210; U. Kramer, H. Schmid, A. Guggisberg, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* 1979, 62, 811.
- [4] G. Ohloff, J. Becker, K. H. Schulte-Elte, *Helv. Chim. Acta* 1967, 50, 705; E. J. Corey, D. J. Brunelle, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 7359; C. Fehr, *Helv. Chim. Acta* 1983, 66, 2512.
- [5] B. M. Trost, J. E. Vincent, *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 5683; V. Bhat, R. C. Cookson, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* 1981, 1123.
- [6] M. Süsse, J. Hajicek, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* 1985, 68, 1986; B. Milenkov, M. Süsse, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* 1985, 68, 2115; B. Milenkov, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* 1987, 70, 308.
- [7] H. Stach, Diplomarbeit, Universität Zürich 1984.
- [8] B. Milenkov, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* 1986, 69, 1323.
- [9] B. Milenkov, A. Guggisberg, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* 1987, 70, 760; *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 315.
- [10] R. C. Cookson, P. S. Ray, *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 3521.
- [11] K. Kostova, A. Lorenzi-Riatsch, Y. Nakashita, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* 1982, 65, 2129; K. Kostova, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* 1983, 66, 741; 1984, 67, 1713; T. Aono, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* 1984, 67, 1448; St. Stanchev, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* 1987, 70, 1389.

- [12] a) H. Stach, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* 1986, 69, 85. b) H. Stach, Dissertation, Universität Zürich 1987.
- [13] a) R. Wälichli, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* 1982, 65, 2299; St. Bienz, Diplomarbeit, Universität Zürich 1982; R. Wälichli, St. Bienz, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* 1985, 68, 484. b) R. Wälichli, Dissertation, Universität Zürich 1985.
- [14] R. Wälichli, A. Guggisberg, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* 1984, 67, 2178; *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 2205.
- [15] R. Wälichli, unveröffentlichte Resultate.
- [16] A. Lorenzi-Riatsch, Y. Nakashita, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* 1981, 64, 1854; Y. Nakashita, M. Hesse, *Angew. Chem. Int. Ed.* 1981, 20, 1021; *Helv. Chim. Acta* 1983, 66, 845.
- [17] W. Huggenberg, Dissertation, Universität Zürich 1987.
- [18] A. Lorenzi-Riatsch, Y. Nakashita, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* 1984, 67, 249.
- [19] A. Lorenzi-Riatsch, R. Wälichli, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* 1985, 68, 2177.
- [20] A. Guggisberg, M. M. Badawi, M. Hesse, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* 1974, 57, 414.
- [21] R. Charubala, A. Guggisberg, M. Hesse, unveröffentlichte Resultate.

- [22] M. M. Badawi, K. Bernauer, P. van den Broek, D. Gröger, A. Guggisberg, S. Johné, I. Kompis, F. Schneider, H. J. Veith, M. Hesse, H. Schmid, *Pure Appl. Chem.* 1973, 33, 81.
- [23] H. J. Veith, M. Hesse, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* 1970, 53, 1355.
- [24] A. Guggisberg, P. van den Broek, M. Hesse, H. Schmid, F. Schneider, K. Bernauer, unveröffentlichte Resultate.
- [25] A. Guggisberg, M. Hesse, "Putrescine, Spermidine, Spermine and Related Polyamine Alkaloids" in "The Alkaloids", Vol. 22, (Edited by A. Brossi), p. 22ff, Academic Press, New York 1983
- [26] F. Schneider, K. Bernauer, A. Guggisberg, P. van den Broek, M. Hesse, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* 1974, 57, 434; A. Guggisberg, P. van den Broek, M. Hesse, H. Schmid, F. Schneider, K. Bernauer, *Helv. Chim. Acta* 1976, 59, 3013.
- [27] B. M. Trost, J. Cossy, *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 6881.
- [28] V. Ognyanov, M. Hesse, *Synthesis* 1985, 645.
- [29] U. Kramer, A. Guggisberg, M. Hesse, H. Schmid, unveröffentlichte Resultate.
- [30] J. E. McMurry, J. Melton, *J. Org. Chem.* 1973, 38, 4367.
- [31] A. Guggisberg, B. Dabrowski, U. Kramer, Chr. Heidelberger, M. Hesse, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* 1978, 61, 1039.

- [32] F. Beck, "Elektroorganische Chemie", p. 154, Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1974 und dort zit. Arbeiten.
- [33] E. Stephanou, A. Guggisberg, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* 1979, 62, 1932.
- [34] J. C. Sheehan, D.-D. H. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* 1958, 80, 1154.
- [35] K. Bowder, J. M. Heilbron, E. R. H. Jones, B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.* 1946, 39.
- [36] G. H. L. Nefkens, G. I. Tesser, R. J. F. Nivard, *Recueil Trav. Chim. Pay-B.* 1960, 79, 688; P. M. Worster, C. C. Leznoff, C. R. McArthur, *J. Org. Chem.* 1980, 45, 174.
- [37] R. B. Woodward, E. Logusch, K. P. Nambiar, K. Sakan, D. E. Ward, B.-W. Au-Yeung, P. Balaram, L. J. Browne, P. J. Card, C. H. Chen, R. B. Chênevert, A. Fliri, K. Frobel, H.-J. Gais, D. G. Garrett, K. Hayakawa, W. Heggie, D. P. Hesson, D. Hoppe, I. Hoppe, J. A. Hyatt, D. Ikeda, P. A. Jacobi, K. S. Kim, Y. Kobuke, K. Kojima, K. Krowicki, V. J. Lee, T. Leutert, S. Malchenko, J. Martens, R. S. Matthews, B. S. Ong, J. B. Press, T. V. Rajan Babu, G. Rousseau, H. M. Sauter, M. Suzuki, K. Tatsuta, L. M. Tolbert, E. A. Truesdale, I. Uchida, Y. Ueda, T. Uyehara, A. T. Vasella, W. C. Vladuchick, P. A. Wada, R. M. Williams, H. N.-C. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 2310, 2313, 2315.
- [38] M. Nukina, T. Sassa, M. Ikeda, *Tetrahedron Lett.* 1980, 301; M. Nukina, M. Ikeda, T. Sassa, *Agric. Biol. Chem.* 1980, 44, 2761.

- [39] T. Ishida, K. Wada, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* 1975, 209; K. Wada, T. Ishida, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* 1976, 340; T. Ishida, K. Wada, *J. Chem. Soc. Perkin I* 1979, 323.
- [40] J. Sekiguchi, H. Kuroda, Y. Yamada, H. Okada, *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 2341.
- [41] A. Hirota, H. Sakei, A. Isogai, *Agric. Biol. Chem.* 1985, 49, 731; A. Hirota, H. Sakei, A. Isogai, Y. Kitano, T. Ashida, H. Hirota, T. Takahashi, *Agric. Biol. Chem.* 1985, 49, 903.
- [42] a) K. Ishibashi, *J. Antibiotics* 1962, 15A, 166; *J. Agric. Chem. Soc. Japan* 1981, 35, 257. b) J. F. Grove, *J. Chem. Soc.* 1964, 3234. c) S. Nozoe, K. Hirai, K. Tsuda, K. Ishibashi, M. Shirasaka, J. F. Grove, *Tetrahedron Lett.* 1965, 4675.
- [43] a) E. W. Colvin, T. A. Purcell, R. A. Raphael, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* 1972, 1031; *J. Chem. Soc. Perkin I* 1976, 1719. b) D. Seebach, B. Seuring, H.-O. Kalinowski, W. Lubosch, B. Renger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1977, 16, 264.
- [44] K. H. Michel, P. V. Demarco, R. Nagarajan, *J. Antibiot.* 1977, 30, 571.
- [45] a) K. Tatsuta, A. Nagawa, S. Maniwa, M. Kinoshita, *Tetrahedron Lett.* 1980, 1479. b) K. Tatsuta, Y. Amemiya, Y. Kanemura, M. Kinoshita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1982, 55, 3248.
- [46] T. A. Hase, E.-L. Nyland, *Tetrahedron Lett.* 1979, 2633.

- [47] M. Asaoka, N. Yanagida, H. Takei, *Tetrahedron Lett.* 1980, 4611;
M. Asaoka, M. Abe, T. Mukuta, H. Takei, *Chemistry Lett.* 1982,
215.
- [48] T. Fujisawa, N. Okada, M. Takeuchi, T. Sato, *Chemistry Lett.*
1983, 1271.
- [49] B. M. Trost, S. J. Brickner, *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 568.
- [50] H. J. Bestmann, R. Schobert, *Angew. Chemie* 1985, 97, 785.
- [51] T. Mukaiyama, M. Usi, K. Saigo, *Chem. Lett.* 1976, 49; T.
Kurihara, Y. Nakajima, O. Mitsunobu, *Tetrahedron Lett.* 1976,
2455; T. Fujisawa, T. Mori, K. Fukumoto, T. Sato, *Chem. Lett.*
1982, 1891.
- [52] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull.*
Chem. Soc. Jpn. 1979, 52, 1989.
- [53] P. Dampawan, W. Zajac, *J. Org. Chem.* 1982, 47, 1176.
- [54] P. Krapcho, J. Diamanti, C. Cayen, R. Bingham, *Org. Synth., Coll.*
Vol. 5, 198.
- [55] A. Brändström, U. Junggren, *Tetrahedron Lett.* 1972, 473.
- [56] G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkowicz, R.
Terrell, *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 207.
- [57] N. L. Sheldon in "Oxidation", (Edited by R. L. Augustine), p.
237ff, M. Dekker Inc., New York, 1969 und dort zitierte Arbeiten.

- [58] D. H. R. Barton, P. D. Magnus, G. Smith, D. Zurr, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1971**, 861.
- [59] H. J. Reich, I. L. Reich, J. M. Renga, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5813 und dort zitierte Arbeiten.
- [60] H. Stach, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 315.
- [61] Y. Nakashita, M. Hesse, *Planta Medica* **1985**, 349.
- [62] B. Milenkov, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1323.
- [63] N. Ono, H. Miyake, A. Kaji, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4997.
- [64] E. Yoshi, S. Kimoto, *Chem. Pharm. Bull.* **1969**, *17*, 629; M. Karpf, Dissertation, Universität Zürich **1978**.
- [65] H. Schinz, L. Ruzicka, U. Geyer, V. Prelog, *Helv. Chim. Acta* **1946**, *29*, 1524.
- [66] C. Bistolas, geplante Dissertation, Universität Zürich.
- [67] G. Wilke, *Angew. Chem.* **1957**, *dto. 69*, 397; **1963**, *75*, 10.
- [68] St. Bienz, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1333.
- [69] J. Heiss, M. Bauer, E. Müller, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 463.
- [70] E. Schlittler, J. Hohl, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 29.
- [71] A. Felix, M. H. Jiminez, *J. Chrom.* **1974**, *89*, 361.

Dank

Ich möchte all jenen danken, die zum Gelingen meiner Arbeit beigetragen haben, insbesondere

- Herrn A. Guggisberg und Herrn Dr. R. Wälichli für die ausgezeichnete Zusammenarbeit bei der Synthese der Lactam-Alkaloide.
- Herrn G. Papazoglu und Herrn A. Zürcher für die Lösung einiger chromatographischer Trennprobleme mittels HPLC,
- Herrn Prof. Dr. W. von Philipsborn und seinen Mitarbeitern Frau L. Wyman und den Herren Dr. R. W. Kunz, M. Hofer, C. Adams, R. Müller, U. Piantini, für die Messung vieler NMR-Spektren und für die stets hilfreiche Unterstützung bei der Lösung von Computerproblemen,
- Herrn H. Frohofer und Frau E. Patterson-Vykoukal für die Ausführung der Mikroanalysen und die Messung der IR-Spektren,
- Frau Dr. A. Lorenzi-Riatsch für die Aufnahme aller Massenspektren,
- Frau P. Jenny, den Herren D. Enz, B. Jermann, H.-J. Stolz und B. Thueler für einen ausgezeichnet funktionierenden Material- und Reparaturdienst,
- Frau M. Kalt für ihre herzliche Betreuung und Hilfe,
- all meinen Kolleginnen und Kollegen von der Gruppe Hesse für anregende Diskussionen, speziell den Herren P. Tromm und Dr. E. Benkert für ihre zahlreichen heiteren und aufmunternden Worte, Herrn Dr. H. Stach dafür, dass ich seine Kapelle während Monaten mitbenutzen durfte, und meinen osteuropäischen Freunden Frau Dr. K. Kostova, den Herren B. Milenkov, St. Stanchev, Dr. F. Veznik und Dr. M. Süsse für viele fruchtbare und bierseelige Diskussionen,
- dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die finanzielle Unterstützung.

Lebenslauf

Am 17. Januar 1958 wurde ich, Stefan Adolf Bienz, Bürger von Wolhusen (LU) und Luzern, als Sohn des Adolf und der Mechtild geb. Brändle, in Luzern geboren. Nach Besuch der Primarschule in Luzern trat ich 1970 ins Realgymnasium der Kantonsschule Luzern am Alpenquai ein, das ich im Sommer 1977 mit der Maturitätsprüfung (Typus C) abschloss. Im selben Jahr begann ich mein Chemiestudium an der Philosophischen Fakultät II der Universität Zürich. Im Mai 1983 erlangte ich das Diplom in Chemie mit Hauptfach Organische Chemie. Seither arbeite ich an meiner Dissertation. Sowohl die Diplom- als auch die Doktorarbeit standen unter der Leitung von Prof. Dr. M. Hesse. Seit Januar 1984 betreue ich als Assistent Studenten im Praktikum oder in Vorlesungen und Uebungen.

Während meines Studiums besuchte ich Vorlesungen, Praktika und Kurse bei folgenden Professoren und Dozenten:

J. H. Ammeter, E. Batschelet, K. Bernauer, C. D. K. Cook, A. Dreiding, E. Dubler, R. Eggli, R. Engfer, C. H. Eugster, H. Fischer, R. Grauer, J. R. Günter, H. J. Hediger, H. Heimgartner, M. Hesse, J. R. Huber, M. Karpf, V. Kisakürek, K. Lendi, W. Ludwig, V. Meyer, H. R. Oswald, H. Paul, M. Rey, P. Rüedi, A. Salzer, A. Steiner, B. Thueler, A. Vasella, S. Veprek, M. Viscontini, W. von Philipsborn, G. Wagnière, F. Waldner, W.-D. Woggon.

